

1. Einleitung	3
1.1. Grundlagen der chronischen Herzinsuffizienz	4
1.1.1. Definition und Einteilung	4
1.1.2. Epidemiologie	5
1.1.3. Ursachen der Herzinsuffizienz	8
1.1.4. Pathophysiologie	9
1.1.4.1. Barorezeptoren	9
1.1.4.2. Einfluss des Sympathikus	10
1.1.4.3. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)	11
1.1.4.4. Endothelin	12
1.2. Reaktionen auf Belastung bei Herzinsuffizienz	13
1.2.1. Ätiologie der veränderten Reaktion auf Belastung	14
1.2.1.1. Metabolismus	14
1.2.1.2. Muskulatur	14
1.2.1.3. Ventilation	15
1.2.1.4. Atemregulation	16
1.3. Ergoreflex	19
1.3.1. Muskulärer Mechanoreflex	19
1.3.2. Muskulärer Metaboreflex	20
1.3.2.1. Den Metaboreflex auslösende Faktoren	21
1.3.2.2. Physiologische Bedeutung des Metaboreflexes	21
1.3.2.3. Muskulärer Metaboreflex bei Herzinsuffizienz	22
1.3.3. Einfluss von pharmakologischen Wirkstoffen auf den Ergoreflex	22
1.3.3.1. Coffein, Prostaglandininhibitoren und Natriumhydrogencarbonat	22
1.3.3.2. Betablocker	23
2. Zielsetzung und Fragestellung der Untersuchung	26
3. Studienteilnehmer und Methodik	27
3.1. Screening möglicher Studienteilnehmer	27
3.2. Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	27
3.3. Patientenkollektiv	28
3.4. Untersuchungen	29
3.4.1. Ablauf der Ergoreflexmessung	29
3.4.2. Spiroergometrische Messung	31
3.5. Signalverarbeitung der Ergoreflexmessung	31
3.5.1. Ventilationsparameter	31

3.5.2. Kreislaufparameter	32
3.5.3. Formel zur Ergoreflexberechnung	32
3.6. Statistische Auswertung	34
4. Ergebnisse	35
4.1. Basischarakteristika der Studienteilnehmer	35
4.2. Messwerte für CI und SI	39
4.3. Ergoreflex	40
5. Diskussion	46
5.1. Übersicht über die vorliegende Studie	46
5.2. Hintergrund	49
5.3. Limitation	50
5.4. Schlussfolgerung	50
6. Zusammenfassung und Ausblick	51
7. Literaturverzeichnis	53

1. Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz (CHF) ist ein Syndrom in der Kardiologie, welches an Prävalenz und Inzidenz stetig zunimmt. Mit seinen charakteristischen Symptomen Dyspnoe, verminderte Belastbarkeit und Flüssigkeitsretention schränkt dieses Krankheitsbild die Lebenserwartung und auch die Lebensqualität der Patienten stark ein, da diese körperliche Anstrengungen zunehmend vermeiden. Die Symptome der Herzinsuffizienz sind außerdem mit einer gesteigerten ventilatorischen Reaktion auf Belastung verbunden, deren exakte Genese noch nicht bekannt ist (Belardinelli et al., 1999; Myers et al., 2002). Diese vermehrte Ventilation lässt sich in einem steileren Anstieg der Regressionsgeraden der Ventilation vs. Kohlendioxidabgabe abbilden (sog. VE/VCO_2 slope) (Buller und Poole-Wilson, 1990; Davies et al., 1991; Clark et al., 1992; Clark und Coats, 1994; Piepoli et al., 1996).

Betablocker zählen mittlerweile zur evidenzbasierten Standardtherapie bei Herzinsuffizienten. Sie steigern die Überlebensrate und vermindern die Hospitalisationsrate dieser Patienten (Lechat et al., 1998; Erdmann et al., 2001). Es wurde nachgewiesen, dass Betablocker den VE/VCO_2 slope signifikant reduzieren (Guimarães et al., 2008). Der genaue Mechanismus dieses Effekts ist jedoch noch nicht bekannt.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Rolle der Ergoreflexaktivierung in der Atmungs- und Kreislaufregulation bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge im ventilatorischen und kardiovaskulären System könnte für die Entwicklung der optimalen therapeutischen Behandlung herzinsuffizienter Patienten von Nutzen sein und Einfluss auf Symptomatik und Prognose der Erkrankung haben.

1.1. Grundlagen der chronischen Herzinsuffizienz

1.1.1. Definition und Einteilung

Chronische Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, welches durch folgende Merkmale charakterisiert ist: 1. Symptome, wie die Kurzatmigkeit in Ruhe oder während Anstrengung und/oder die Erschöpfung; 2. Zeichen von Flüssigkeitsretention, wie z.B. pulmonale Stauung oder periphere Ödeme; 3. einen objektiven Nachweis einer Abnormität der Herzstruktur oder der Herzfunktion (Dickstein et al., 2008). Ursächlich besteht eine Insuffizienz des Herzens das vom Körper für den Gewebestoffwechsel benötigte Herzzeitvolumen bei normalem enddiastolischen Ventrikeldruck zu fördern und/oder den venösen Rückstrom adäquat aufzunehmen. Je nachdem, welcher Ventrikel betroffen ist, spricht man dabei von Rechts-, Links- oder Globalherzinsuffizienz (Kurowski und Krautzig, 2004). Gemäß der Klassifikation durch die New York Heart Association (NYHA) wird die Herzinsuffizienz nach der Leistungsfähigkeit der Patienten klinisch in vier Schweregrade (NYHA I-IV) eingeteilt (Tab. 1) (Hunt et al., 2001).

New York Heart Association (NYHA) Klassifikation	
I.	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Luftnot, Rhythmusstörungen oder Angina pectoris.
II.	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Luftnot, Rhythmusstörungen oder Angina pectoris.
III.	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Luftnot, Rhythmusstörungen oder Angina pectoris.
IV.	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägrigkeit.

Tabelle 1: Funktionelle Klassifizierung der Herzinsuffizienz (modifiziert nach Hoppe et al., 2005)

1.1.2. Epidemiologie

Etwa 1,4 Millionen Menschen in Deutschland leiden an chronischer Herzinsuffizienz (Fischer et al., 2003). Damit ist die Herzinsuffizienz eine der häufigsten internistischen Erkrankungen. Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass die Herzinsuffizienz einen der häufigsten Beratungsanlässe in allgemeinmedizinischen Praxen darstellt (Fink und Haidinger, 2007).

Wenn man die stetig zunehmende Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz betrachtet, stellt man fest, dass dieser Anstieg altersabhängig ist. Unter den 45- bis 55-Jährigen leidet weniger als 1% der Bevölkerung an Herzinsuffizienz, im Alter zwischen 65 und 75 Jahren bereits 2–5% und über 80-Jährige zu ca. 10% (McMurray und Stewart, 2000). Männer sind etwa 1,5-mal häufiger betroffen als Frauen gleichen Alters (Hogg et al., 2004). In den letzten 10-15 Jahren

stieg die Zahl der Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz um ca. 130% an, was u.a. auf die demographische Entwicklung unserer Gesellschaft und die verbesserten Therapiemöglichkeiten kardiologischer Erkrankungen zurück zu führen ist (Mosterd und Hoes, 2007).

Die chronische Herzinsuffizienz ist nicht nur eine häufige, sondern auch eine lebensbedrohliche Erkrankung mit schlechter Prognose. Diese wird bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz durch die Schwere der Pumpfunktionsstörung, die vorhandenen Symptome, die Belastbarkeit und Begleiterkrankungen beeinflusst (Bouvy et al., 2003). Ca. 92% der Todesfälle durch Herzinsuffizienz treten bei Erkrankten im Alter von über 65 Jahren auf. Die Letalität ist bei Männern um ca. 25% höher als bei Frauen (Ho et al., 1993; Kannel et al., 1994; Massie und Shah, 1996). Die Sterblichkeit steigt mit dem Grad der kardialen Dysfunktion an, wird aber auch von der eingesetzten Therapie beeinflusst (Di et al., 1994). Die Prognose bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion ist ebenfalls schlecht und ist laut aktueller Forschungsergebnisse insbesondere bei Patienten höheren Alters nach der ersten stationären Behandlung lediglich geringfügig besser als bei systolischer Herzinsuffizienz (Owan et al., 2006; Bhatia et al., 2006). Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt insgesamt etwa bei 40-50%, ist jedoch abhängig vom NYHA-Stadium (Cowie et al., 2000). Beispielsweise versterben 50% der Patienten in den NYHA Stadien III-IV innerhalb eines Jahres (Abb. 1) (Kurowski und Krautzig, 2004). Die 5-Jahres-Überlebensrate ist damit schlechter als die der meisten Krebserkrankungen (Stewart et al., 2001).

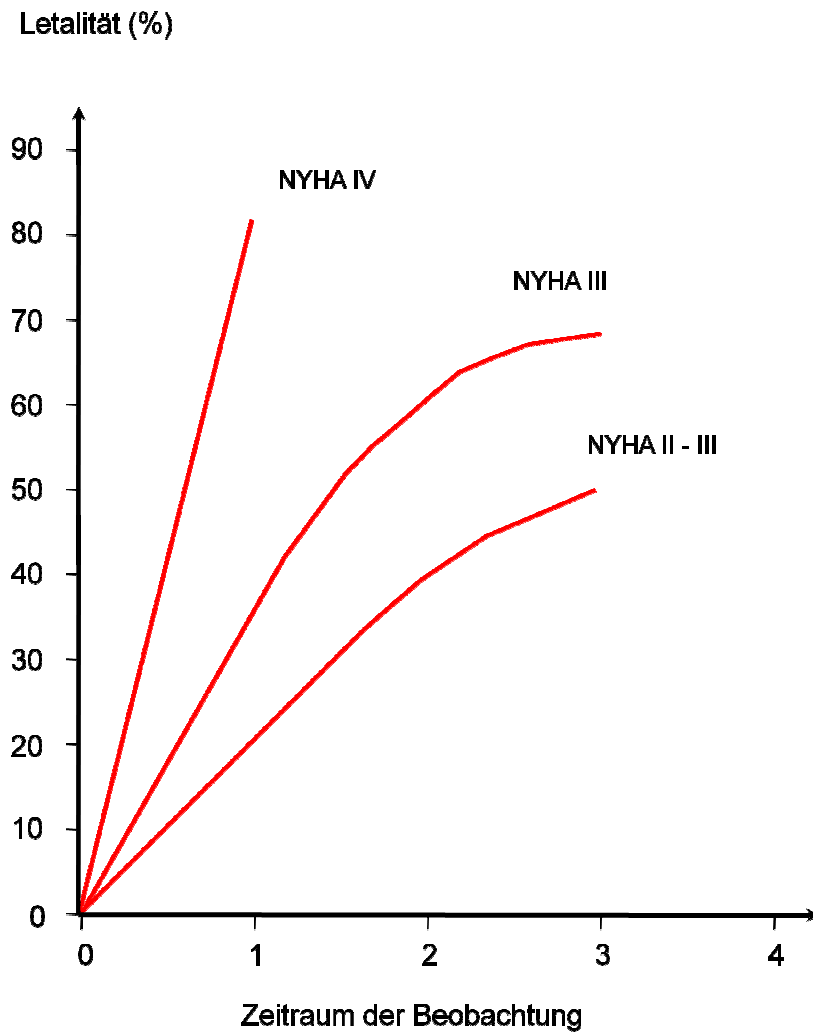


Abbildung 1: Mortalität bei Herzinsuffizienz in Abhängigkeit vom NYHA-Stadium (modifiziert nach Kurowski und Krautzig, 2004)

In der Todesursachenstatistik Deutschlands, die vom Statistischen Bundesamt veröffentlicht wurde, liegt die Herzinsuffizienz auf Platz drei noch vor Krebserkrankungen wie Brust-, Lungen- oder Darmkrebs. (Statistisches Bundesamt, 2010).

1.1.3. Ursachen der Herzinsuffizienz

Eine chronische Herzinsuffizienz kann verschiedene Ursachen haben (Tab. 2). Bei 80-90% der Herzinsuffizienten liegt den Symptomen eine ventrikuläre Funktionsstörung zugrunde, dabei besteht in ca. 60% der Fälle eine systolische Dysfunktion mit einer Ejektionsfraktion (EF) $\leq 40\%$ (Senni und Redfield, 2001). Dahingegen spricht man bei Patienten mit klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz aber normaler systolischer Pumpfunktion von einer diastolischen Herzinsuffizienz (Gandhi et al., 2001). Mit 54-70% stellt die koronare Herzerkrankung die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz dar, wobei bei 35-52% dieser Patienten zusätzlich eine arterielle Hypertonie vorliegt. Bei 9-20% der Patienten wird die arterielle Hypertonie als alleinige Ursache einer Herzinsuffizienz angesehen (Cleland et al., 2003; McMurray und Stewart, 2000).

Ursachen einer Herzinsuffizienz
• Koronare Herzerkrankung (KHK)
• Arterielle Hypertonie (Hypertensive Herzkrankheit)
• Dilatative Kardiomyopathie (DCM)
• Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)
• Restriktive Kardiomyopathie (RCM)
• Vitien
• Perikarderkrankungen
• Entzündliche Erkrankungen (z.B. Myokarditis)
• Stoffwechselstörungen (z.B. Hyperthyreose)
• Toxische Wirkungen (z.B. Chemotherapeutika)
• Bradykarde / Tachykarde Arrhythmien
• Andere (z.B. Sarkoidose)

Tabelle 2: Ursachen einer Herzinsuffizienz (modifiziert nach Hoppe et al., 2005)

1.1.4. Pathophysiologie

Die Herzinsuffizienz manifestiert sich durch erhöhte ventrikuläre Füllungsdrücke (Rückwärtsversagen), durch ein erniedrigtes Herzminutenvolumen (Vorwärtsversagen) oder durch eine Kombination dieser beiden Phänomene. Durch das Vorwärtsversagen kommt es zu einer unzureichenden Blut- bzw. Sauerstoffversorgung der Organe. Beim Rückwärtsversagen kommt es über eine Zunahme der ventrikulären Füllungsdrücke zu einem Anstieg der pulmonalkapillären bzw. der zentralvenösen Drücke, wodurch sich Lungenödeme und periphere Ödeme entwickeln können (Weil, 2008). Von entscheidender Bedeutung für die Ödembildung ist die neurohumorale Aktivierung infolge der Kreislaufinsuffizienz, die zu einer Flüssigkeitsretention führt. Da diese unabhängig von der Ursache der Herzinsuffizienz auftritt, lässt die Lokalisation der Ödeme nur begrenzt Rückschlüsse auf die Ursache zu. So tritt eine periphere Ödembildung sowohl bei Rechts- als auch Linksherzinsuffizienz auf (Böhm, 2006).

Die verminderte Pumpleistung bei herzinsuffizienten Patienten kann insbesondere in Belastungssituationen dem erhöhten Bedarf in der Körperperipherie nicht gerecht werden. Als Folge kommt es zu lokalen und systemischen neuroendokrinen Kompensationsmechanismen um das Auswurfvolumen des Herzens anzupassen (Cohn, 1990; Packer, 1988). Im Folgenden wird näher auf diese Adaptationsmechanismen eingegangen.

1.1.4.1. Barorezeptoren

Bei Gesunden regulieren Barorezeptoren in großen Gefäßen und dem Herzen die Herzfrequenz und den peripheren Widerstand. Bei Herzinsuffizienz kommt es allerdings zu einer Dysfunktion der Barorezeptoren und aufgrund der daraus folgenden Verminderung der inhibitorischen Efferenzen für das autonome Nervensystem zu einer Zunahme der Sympathikusaktivität (Böhm, 2006).

1.1.4.2. Einfluss des Sympathikus

Die gesteigerte Sympathikusaktivierung bei Herzinsuffizienz hat auf Dauer mehrere ungünstige Wirkungen, wie z.B. periphere Vasokonstriktion, zunehmende tubuläre Natriumreabsorption und eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Der erhöhte Gefäßwiderstand und das erhöhte Blutvolumen verursachen einen Anstieg von Vor- und Nachlast und bereiten dadurch dem angegriffenen Myokard noch mehr Arbeit, was bis zur kardialen Dekompensation führen kann (Watson et al., 2006).

Das Maß dieser sympathoadrenergen Aktivierung ist erkennbar an den stark erhöhten Noradrenalinspiegeln im Serum von herzinsuffizienten Patienten sowohl in Ruhe als auch unter körperlicher Belastung. Neben diesem erhöhten zirkulierenden Noradrenalin wirken zusätzlich kardiale sympathische Nervenfasern auf das Myokard (Chidsey et al., 1965; Cohn et al., 1984). Noradrenalin wird vermehrt aus sympathischen Nervenendigungen freigesetzt (Hasking et al., 1986), zudem stellten Swedberg et al. (1984) fest, dass das insuffiziente Herz selbst vermehrt Noradrenalin freisetzt und daher als endokrines Organ zu erhöhten Noradrenalinkonzentrationen führt. Außerdem können erhöhte Werte für die Katecholaminausscheidung im Urin festgestellt werden (Thomas und Marks, 1978; Levine et al., 1982).

Diese exzessive sympathische Stimulation kann das β -Adrenozeptor-Adenylatcyclase-System der Myokardzelle desensibilisieren. Eine reversible Downregulation, also der Untergang von β -Adrenozeptoren der Zelle, ist die Folge (Hausdorfer et al., 1990; Lefkowitz et al., 1984), wobei v.a. β_1 -Adrenozeptoren (Böhm et al., 1989a, 1989b; Bristow et al., 1986, 1991; Brodde et al., 1989; Brodde, 1991; Steinfath et al., 1991) betroffen sind. Die funktionelle Konsequenz dieser verminderten β -Adrenozeptordichte ist eine Abnahme der positiv inotropen Wirkung von β -Adrenozeptoragonisten (Böhm, 1988).

Im Rahmen der chronischen Sympathikusaktivierung korreliert die Höhe der Noradrenalinspiegel mit der verkürzten Lebenszeit der Patienten (Chidsey et al., 1965; Cohn et al., 1984). Die hohe Konzentration von lokal freigesetzten Katecholaminen kann Apoptose und Nekrose mit nachfolgender interstitieller Fibrose und Myokardhypertrophie induzieren, was die kardialen Umbauvorgänge beschleunigt (Böhm, 2006). Allerdings gibt es am Herzmuskel auch direkte toxische Effekte durch Noradrenalin (Mann et al., 1992), welche über intrazelluläre

Calciumüberladung und Sauerstoffradikalbildung die Entstehung tödlicher Arrhythmien begünstigen (Blech et al., 1991).

Im Übrigen kommt es bei Herzinsuffizienten bereits bei sehr geringer Belastung zum Ansteigen des zirkulierenden Katecholaminspiegels (Francis et al., 1982). Aufgrund der eingeschränkten kardialen Belastbarkeit beenden herzinsuffiziente Patienten körperliche Tätigkeiten wesentlich früher als herzgesunde Menschen. An dem für Herzinsuffiziente maximalen Belastungsgrad werden jedoch viel geringere Anstiege der Noradrenalinspiegel erreicht, verglichen mit gesunden Probanden. Deshalb ist davon auszugehen, dass bei Herzinsuffizienten das sympathische Nervensystem zwar sensitiver auf körperliche Arbeit reagiert, seine maximale Stimulierbarkeit aber merklich eingeschränkt ist (Francis et al., 1985).

1.1.4.3. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Darüber hinaus kommt es durch Wandspannungsveränderungen, z.B. nach Myokardinfarkt und Ventrikeldilatation zur vermehrten Expression von Komponenten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), insbesondere von Angiotensin-Konversions-Enzymen (ACE). Die Stimulation von AT₁-Rezeptoren am Herzen bewirkt neben der Vasokonstriktion und der Noradrenalinfreisetzung direkt eine myokardiale Apoptose, eine Myokardfibrose und eine Hypertrophie (Böhm, 2006).

An der Niere kommt dem RAAS bei Herzinsuffizienten eine pathophysiologische Bedeutung bei der Ödementstehung zu, u.a. durch Aldosteronfreisetzung (Natriumretention, Kaliumausscheidung). Aldosteron verursacht desweiteren eine vermehrte Radikalbildung mit nachfolgender myokardialer und vaskulärer Inflammation, Fibrose und Hypertrophie. Zudem fördert Aldosteron über zentrale Angriffspunkte eine Sympathikusaktivierung. Die Reninaktivierung erfolgt wiederum über β_1 -Rezeptoren nach Stimulation des sympathischen Nervensystems (Böhm, 2006).

1.1.4.4. Endothelin

Darüber hinaus ist bei herzinsuffizienten Patienten die Plasmakonzentration von Endothelin 1 und dessen Vorläufer-Peptid Big Endothelin erhöht. Endothelin ist ein starker Vasokonstriktor, wobei auch positiv inotrope und positiv chronotrope Effekte beobachtet wurden. Dies verursacht eine Verminderung der Koronardurchblutung. Zudem kann Endothelin eine Hypertrophie der Kardiomyozyten und eine Fibrose durch Kollagenbildung in Fibroblasten bewirken (Böhm et al., 2006).

Eine chronische Beanspruchung der genannten Adaptationsmechanismen führt zu einem ventrikulären Remodeling und einer weiteren Zellschädigung des Myokards: die Herzinsuffizienz schreitet fort (Cohn et al., 2000). Es kommt zum Circulus vitiosus mit peripherer Vasokonstriktion und Flüssigkeitsretention und somit einer verstärkten Symptomatik des Patienten (Abb.2). Die strukturellen Veränderungen des Herzmuskels verursachen zudem gehäuft Rhythmusstörungen des Herzens, wie z.B. Vorhofflimmern, Kammerflimmern und Kammertachykardien (Weil, 2008).

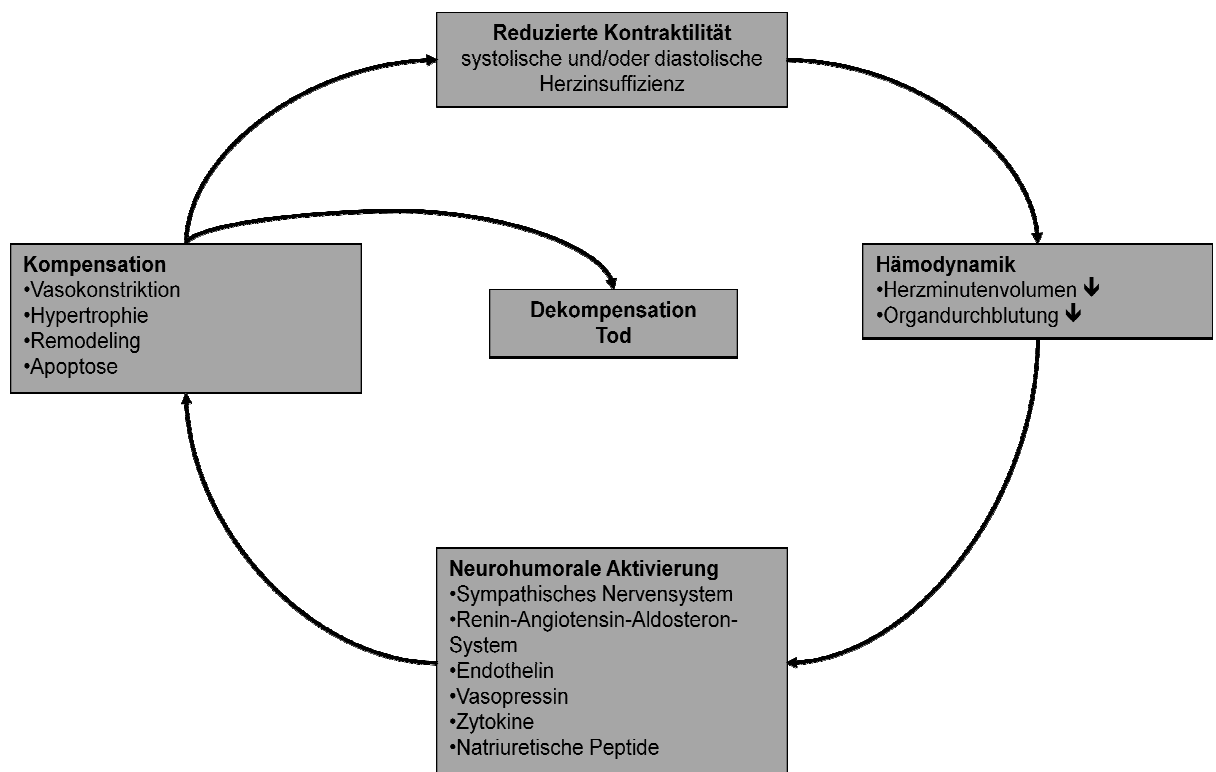


Abbildung 2: Der Circulus vitiosus bei chronischer Herzinsuffizienz (modifiziert nach Weil, 2008)

1.2. Reaktionen auf Belastung bei Herzinsuffizienz

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz leiden an Dyspnoe und früher Muskelermüdung bei Belastung (Coats et al., 1994). Diese Symptome sind sowohl mit einer vermehrten ventilatorischen Reaktion selbst bei geringer Belastung (Lipkin et al., 1985; Buller und Poole-Wilson, 1990) als auch mit einer verminderten Leistungsfähigkeit (Mancini et al., 1992) verbunden. Die gestörte Physiologie unter Belastung bei Herzinsuffizienten kann nicht zwangsläufig einer gestörten zentralen Hämodynamik zugeschrieben werden. Tatsächlich besteht kein Zusammenhang zwischen der Belastbarkeit bzw. den Symptomen der Patienten und der linksventrikulären Auswurfraction oder dem Lungenkapillarverschlusdruck. Eine Beeinflussung des peripheren Stoffwechsels, z.B. durch körperliches Training, kann die Leistungsfähigkeit verbessern ohne eine Auswirkung auf die Auswurfleistung des Herzens zu haben (Coats et al., 1992). Ein therapeutisches Eingreifen hingegen, wie z.B. durch eine Herztransplantation (Savin et al., 1980; Sinoway et al., 1988; Marzo et al., 1992) oder pharmakologische Interventionen (Massie et al., 1981; Maskin et al., 1983; Fink et al., 1986), kann zwar die zentrale Hämodynamik verbessern, aber nicht unmittelbar die Leistungsfähigkeit (Franciosa und Cohn, 1979; Wilson et al., 1984).

Bei Herzinsuffizienten steht darüber hinaus eine maximale Arbeitsleistung (also die EF) nicht in Beziehung zu einem maximalen Herzminutenvolumen. Dies fand man heraus, da das VO_2 und auch das Herzminutenvolumen bei Herzinsuffizienten, obwohl bereits maximale Beinarbeit geleistet wurde, dennoch noch weiter anstieg, als zusätzlich noch Armarbeit verrichtet wurde (Jondeau, 1992).

1.2.1. Ätiologie der veränderten Reaktion auf Belastung

1.2.1.1. *Metabolismus*

Durch die bereits erwähnten neurohumoralen Kompensationsmechanismen als Folge der kardialen Funktionsstörung kommt es zu einer zunehmenden Vasokonstriktion mit daraus folgendem verminderten Blutfluss und Mangelversorgung der Muskulatur, was einen katabolen Zustand begünstigt (Coats et al. 1994).

Außerdem bedingt wohl körperliche Inaktivität zusammen mit einer Aktivierung von katabolen Prozessen und einem Verlust von normalen anabolen Funktionen, wie z.B. Insulinresistenz (Swan et al., 1994), erhöhtem Gehalt an Tumornekrosefaktor- α und exzessiven Noradrenalinspiegeln (Anker et al., 1995), ein chronisches Ungleichgewicht zwischen katabolen und anabolen Prozessen (Coats, 1996).

1.2.1.2. *Muskulatur*

Dieser chronische katabole Zustand zieht eine Myopathie der Muskulatur nach sich (Clark, 2006). Der Skelettmuskel von herzinsuffizienten Patienten weist bereits zu Beginn der Erkrankung Veränderungen auf. Muskelmasse geht verloren (Drexler, 1992, Volterrani et al., 1994). Auch die Muskelkraft ist vermindert, ebenso wie die Ausdauerfähigkeit (Buller et al., 1991; Minotti et al., 1992). Die Muskelermüdung ist unabhängig von akuten Änderungen im Blutfluss (Minotti et al., 1991; 1992) und zentralen Faktoren (Wilson et al., 1992). Dies deutet darauf hin, dass intrinsische Veränderungen im Muskel die Ermüdung bedingen (Buller et al., 1991). Der Skelettmuskel ist histologisch auffällig durch eine Verlagerung von Typ I Muskelfasern (langsam zuckende, aerobe Fasern) zu überwiegend Typ II Muskelfasern (schnell zuckende, anaerobe Fasern) (Mancini et al., 1989; Drexler et al., 1992). Zudem ist die Struktur der Mitochondrien verändert durch ein reduziertes Volumen der Cristae und einen verminderten Enzymgehalt, insbesondere der Enzyme des Citratzyklus und der Atmungskette (Sullivan et al., 1990). Die Veränderungen der Muskelstruktur und Ultrastruktur spiegeln sich in Veränderungen des Muskelstoffwechsels wieder. Dieser zeigt eine frühe Energiege-

winnung durch anaeroben Stoffwechsel, einen exzessiven frühen Abbau von hoch energetischen Phosphatbindungen und eine früher einsetzende intramuskuläre Azidose als normal (Massie et al., 1987). Es ist gut vorstellbar, dass diese Myopathie zu einem Gefühl der Muskelermüdung führt. Ähnliche Vorgänge könnten sich auch in der Atemmuskulatur abspielen und dadurch zur Atemnot führen. So beobachteten Mancini et al. (1991; 1994) Veränderungen bezüglich der Atemmuskulatur bei Herzinsuffizienten, nämlich eine frühe Deoxygenierung des Muskels, eine Ermüdung und eine histologische Strukturänderung des Atemmuskels, was zu dem Gefühl der Dyspnoe beiträgt.

1.2.1.3. Ventilation

Dies erklärt aber noch nicht die vermehrte Ventilation. Hierfür müssen zunächst respiratorische Parameter herangezogen werden. Der Anstieg der linearen Regressionsgeraden der Beziehung von Ventilation (VE) zu CO_2 -Produktion (VCO_2), der sog. VE/VCO_2 slope, ist ein Maß für die ventilatorische Reaktion auf Belastung (Buller und Poole-Wilson, 1990; Davies et al., 1991; Clark et al., 1992; Clark und Coats, 1994; Piepoli et al., 1996; Clark, 2006). Der VE/VCO_2 slope ist bei Herzinsuffizienten erhöht, was durch ein vergrößertes Totraumvolumen der Lunge verursacht scheint (Sullivan et al., 1988), d.h. es werden vermehrt Alveolen ventiliert, aber nicht perfundiert. Dies kann durch eine verminderte Lungenperfusion aufgrund eines kontraktionsschwachen Herzens erklärt werden (Clark, 2006). Zudem finden sich bei normalen pO_2 -Werten niedrigere pCO_2 -Werte im Blut als Ausdruck einer Hyperventilation, also einer über den Bedarf hinaus gesteigerten Lungenbelüftung. Daher ist auch anzunehmen, dass nicht die Lunge selbst der leistungsbegrenzende Faktor ist (Weber et al., 1982; Clark und Coats, 1992).

Chua et al. (1997) stellten fest, dass dieser Anstieg des VE/VCO_2 slope, auf eine schlechte Prognose für Patienten mit mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz hinweist.

Als Ursache für diese Hyperventilation und somit auch für das Gefühl der Atemnot, nimmt man ein übermäßiges Ansprechen ventilatorischer Kontrollmechanismen auf zunehmende Belastung bei Herzinsuffizienten an. Die Atemregulation nimmt ihren Ursprung teils im Gefäßsystem und teils in der Muskulatur, wo-

rauf im Folgenden näher eingegangen wird (Chua et al., 1995; Piepoli et al., 1996).

1.2.1.4. Atemregulation

Die Ventilation bei Belastung unterliegt der Kontrolle von nervalen und humoralen (z.B. CO₂, O₂, Bluttemperatur, hydrostatischer Blutdruck) Stimuli (Dejours, 1963; Zuntz und Geppert, 1986) (Abb. 3). Die nervalen Reize werden aufgeteilt in zwei Mechanismen. Der erste, bekannt als Zentrales Nervensystem, ist am Anfang der Belastung an der direkten Aktivierung von Kreisläufen im Hirnstamm für die Fortbewegung, das autonome Nervensystem und die Ventilation beteiligt (Krogh und Lindhard, 1913; Goodwin et al., 1972; Eldridge et al., 1985). Der zweite Mechanismus ist ein Netzwerk von Reflexen, welches indirekt im Hirnstamm autonome und ventilatorische Kreisläufe aktiviert und zwar durch Signale aus der Peripherie (Alam und Smirk, 1937; Coote et al., 1971; McCloskey und Mitchell, 1972). Diese Signale gehen von Muskelrezeptoren aus, die empfindlich auf die Verrichtung von Arbeit reagieren, den sog. Ergorezeptoren (Kao, 1963; Piepoli et al., 1995). Deren Stimulation führt zu einem Anstieg der Ventilation und auch der Sympathikusaktivierung, was als Ergoreflex bezeichnet wird (Piepoli et al., 1996). Das Ergoreflexsystem nimmt den Zustand der Muskulatur über kleine belastungsempfindliche Afferenzen wahr und vermittelt diesen über kleine myelinisierte oder nicht-myelinisierte Nervenfasern (Abboud et al., 1976).

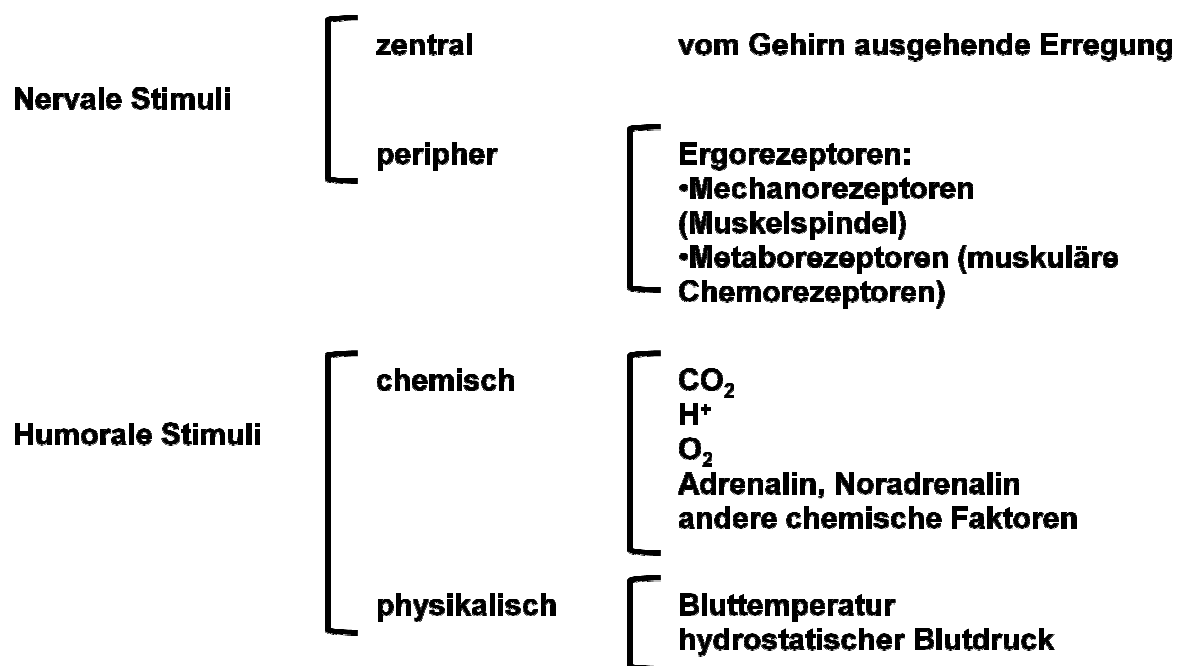


Abbildung 3: Nervale und humorale Stimuli (modifiziert nach Dejours, 1963)

Piepoli et al. (1996) beobachteten bei herzinsuffizienten Patienten eine Überaktivität dieser Nervenfasern und der daraus resultierenden Reflexantwort. Die sog. Muskelhypothese (Coats et al., 1994) stellt den vermuteten Teufelskreis der Symptomentstehung bei herzinsuffizienten Patienten als Folge einer Skelettmuskelschädigung und einer gesteigerten Ergoreflexaktivierung dar (Abb. 4):

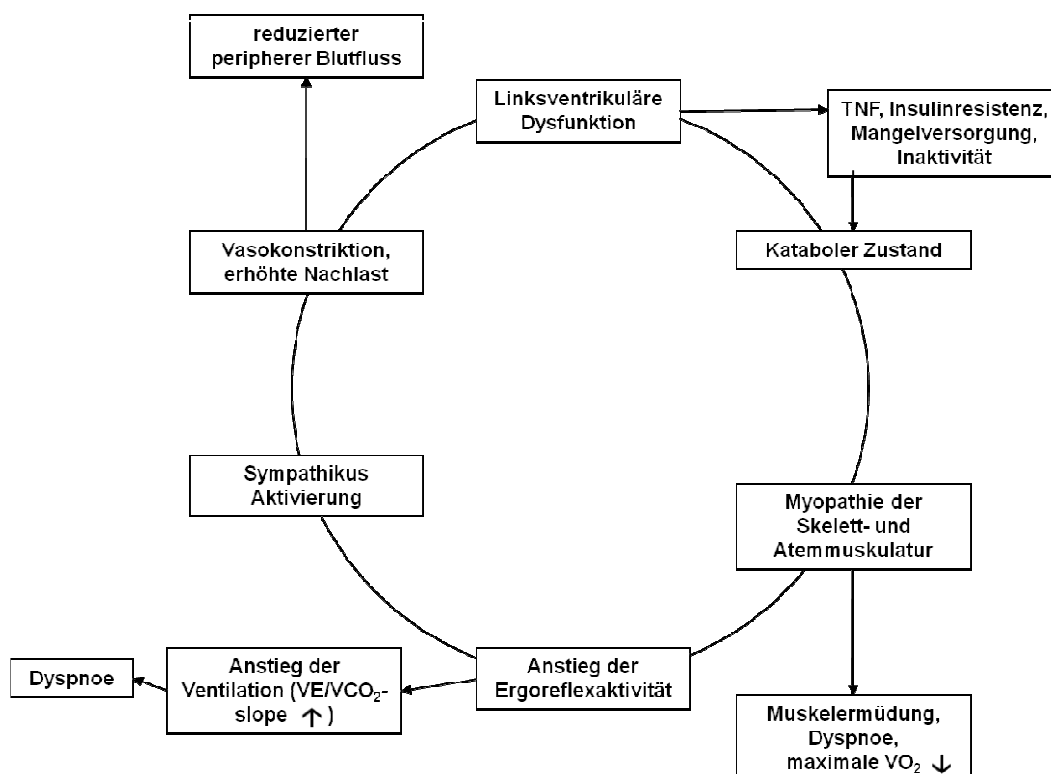


Abbildung 4: Die Muskelhypothese (modifiziert nach Coats und Clark, 1994)

1.3. Ergoreflex

Die Ergorezeptoren werden entsprechend ihres Stimulus in zwei verschiedene Klassen aufgeteilt: Mechanorezeptoren sind hauptsächlich Muskelaferenzen der Gruppe III und werden durch körperliche Bewegung und deformierende Veränderungen der afferenten Nervenendigungen (d.h. Muskelspindel, Golgi-Sehnenorgan) stimuliert (Goodwin et al., 1972). Metaborezeptoren sind Muskelaferenzen der Gruppe III und IV, welche durch chemische Mediatoren stimuliert werden, die während Muskelarbeit freigesetzt werden. Die Aktivierung dieser Afferenzen wirkt sich auf die Herzfrequenz, den Blutdruck, das Herzzeitvolumen, das Schlagvolumen, die Ventilation und die sympathische Nervenaktivität aus (McCloskey und Mitchell, 1972; Mark et al., 1985; Tibes, 1977; Sterns et al., 1991; Piepoli et al., 1995; Negrao et al., 2001).

1.3.1. Muskulärer Mechanoreflex

Eine der ersten Studien, die zeigte, dass der Ergoreflex beim Menschen möglicherweise durch mechanische Verformung von rezeptiven Feldern von sensorischen Nervenendigungen im sich kontrahierenden Muskel ausgelöst wird, führten Hollander und Bouman (1975) durch. Dies wurde durch Mitchell (1985) bekräftigt, der zeigte, dass Mechanorezeptoren eine kardiovaskuläre Reaktion hervorrufen können. Ein möglicher Beitrag der muskulären Mechanorezeptoren wurde vermutet (MacClain et al., 1993).

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass der Mechanorezeptor tonisch aktiv ist und dass er über einen Ergoreflex Veränderungen des arteriellen Blutdruckes beim Menschen während submaximaler dynamischer Arbeit induziert (Gallagher et al., 2001). Es herrscht allerdings Uneinigkeit über die Wichtigkeit der Mechanorezeptoraktivität, da De Meersman et al. (1998) in einer Studie zeigen konnten, dass eine passive Bewegung der unteren Gliedmaßen das VO_2 auf beinahe 90% des Wertes erhöht, der durch aktive nicht zusätzlich erschwerte Arbeit produziert wird.

Negrao et al. (2001) stellten weiterhin fest, dass der Anstieg der sympathischen Nervenaktivität während statischer Arbeit bei schwerer Herzinsuffizienz scheinbar auf eine übersteigerte Kontrolle durch das zentrale Nervensystem oder durch

den muskulären Mechanorezeptor zurück zu führen ist und nicht auf die muskuläre Metaborezeptorkontrolle.

1.3.2. Muskulärer Metaboreflex

Zuntz und Geppert (1886) beobachteten, dass ein Reflex, der durch die Anreicherung von Metaboliten im arbeitenden Muskel entsteht, das kardiovaskuläre und respiratorische System aktiviert. Alam und Smirk (1937, 1938) konnten als erste nachweisen, dass eine kardiovaskuläre Reaktion bei Belastung auf einen Reflex zurück zu führen ist, der seinen Ursprung im sich kontrahierenden Skelettmuskel nimmt. Es wurden zahlreiche Studien an Tieren durchgeführt, die einen Beitrag dieses Reflexes zum Anstieg des arteriellen Blutdruckes, der Herzfrequenz und der Ventilation zeigten (Coote et al., 1971; Iwamoto et al., 1985; McCloskey und Mitchell, 1972). Scott et al. (2000) kamen darüber hinaus zu dem Ergebnis, dass die muskulären Metaborezeptoren einen größeren Beitrag zum Anstieg der Ventilation bei Herzinsuffizienz leisten als die Mechanorezeptoren. Außerdem wurde festgestellt, dass durch ein Unterbinden der Blutzirkulation zum arbeitenden Gliedmaß, ein sog. Pressorreflex unter Belastung entsteht, der auch als Muskelchemoreflex bezeichnet wird und als physiologischen Effekt eine Vasokonstriktion verursacht (Rowell und Sheriff, 1988).

1.3.2.1. Den Metaboreflex auslösende Faktoren

Stoffwechselprodukte, die während einer Muskelkontraktion produziert werden, spielen wahrscheinlich eine wesentliche Rolle bei der Stimulation der Muskelafferenzen der Gruppe III und IV unter Belastung. Untersuchungen haben gezeigt, dass der Ergoreflex direkt mit der intrazellulären Konzentration von Protonen im sich kontrahierenden Muskel assoziiert ist (Sinoway et al., 1989; Victor et al., 1988). Eine Studie von Pryor et al. (1990) stützt die Hypothese, dass die Produktion von Protonen im arbeitenden Muskel bei Menschen einen reaktiven Anstieg des arteriellen Blutdrucks und der Sympathikusaktivität hervorruft. Vissing et al. (2001) zeigten hingegen, dass Muskelansäuerung und Veränderungen der interstitiellen Ammoniakkonzentration keine Mediatoren für die Sympathikusaktivierung unter Belastung sind.

Scott et al. (2002) wiederum beobachteten in ihrer Studie eine Vermittlung des ventilatorischen Ergoreflexes, also des Anteils der Ventilation unter Belastung, der durch die Metabolit-Akkumulation im Muskel bedingt ist, über Prostaglandin und Bradykinin. Zudem wird eine intramuskuläre Azidose als wesentlicher Trigger für diesen Ergoreflex angesehen (Scott et al., 2003; Wensel et al., 2005).

1.3.2.2. Physiologische Bedeutung des Metaboreflexes

In verschiedenen Studien wurde die physiologische Bedeutung des Metaboreflexes untersucht. So wurde beobachtet, dass hormonelle Reaktionen durch Vasopressin, Noradrenalin und Adrenalin beim Menschen durch mäßige Aktivierung des muskulären Metaboreflexes während dynamischer Arbeit induziert werden (Nishiyasu et al., 2000). Außerdem werden blutdrucksteigernde Effekte hauptsächlich durch periphere Vasokonstriktion (Pressorreflex) hervorgerufen (Augustyniak et al., 2000). Wie bereits erwähnt kommt es zu einem Anstieg der Ventilation (Clark et al., 1995) und zu Sympathikus aktivierenden, hypertensiven und hyperpnoeischen Reaktionen (Piepoli et al., 1995). Als kardiovaskulärer Effekt der Ergoreflexaktivierung tritt bei Gesunden eine Zunahme des Blutdruckes v.a. aufgrund einer Zunahme des Schlagvolumens auf (Crisafulli et al., 2003).

1.3.2.3. Muskulärer Metaboreflex bei Herzinsuffizienz

Es herrscht Unstimmigkeit über die Bedeutung und die Aktivität dieses Reflexes bei herzinsuffizienten Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine ungewöhnlich hohe ventilatorische Metaboreflex Antwort bei Muskularbeit des Unterarms aufweisen (Piepoli et al., 1996). Signifikante ventilatorische Reaktionen wurden auch bei der Dorsalflexion des Fußes beobachtet (Grieve et al., 1999). Darüber hinaus wurde eine bedeutende ventilatorische Reaktion auf Metaborezeptoraktivität im Bein nachgewiesen (Clark et al., 1995), die allerdings in einer anderen Studie nicht nachweisbar war (Francis et al., 1999).

1.3.3. Einfluss von pharmakologischen Wirkstoffen auf den Ergoreflex

1.3.3.1. Coffein, Prostaglandininhibitoren und Natriumhydrogencarbonat

Bisher gibt es nur wenige Untersuchungen von Faktoren, die speziell an der Überaktivierung des Ergoreflexes bei Herzinsuffizienten beteiligt sind. So fanden Notarius et al. (2001) heraus, dass durch den Adenosinrezeptorblocker Coffein eine verminderte muskuläre Metaboreflex Stimulation stattfindet, was auf eine bedeutende Sympathikus aktivierende Rolle von Adenosin bei Belastung hinweist. Da Scott et al. (2002) feststellten, dass von den sich im arbeitenden Skelettmuskel anhäufenden Metaboliten Prostaglandin und bis zu einem gewissen Grad auch Bradykinin mögliche Trigger des übersteigerten Ergoreflexes darstellen, könnten Inhibitoren dieser Substanzen bei der Behandlung der Symptome von herzinsuffizienten Patienten erfolgreich sein. Darüber hinaus betrachteten Scott et al. (2003) weitere mögliche Trigger einer gesteigerten Reflexaktivierung näher, nämlich extrazelluläre Wasserstoffionen, Kaliumionen (durch Gabe von Natriumhydrogencarbonat und Insulin-Glukose-Infusionen), den Glukosestoffwechsel (durch glykogenfreie Diät) und periphere Vasokonstriktion (durch Dopamin-Infusionen). Zudem wurde dabei der Einfluss von Vasodilatation auf den Ergoreflex durch Infusion von Natriumnitroprussid untersucht. Die einzige Intervention, die signifikant eine erhöhte Ergorezeptoraktivität bei Herzinsuffizienten aufhob, also den Ergoreflex verminderte, war die Gabe von Natriumhydrogencarbonat, wodurch die Wasserstoffionenkonzentration reduziert wurde. Das

heißt bei steigendem pH-Wert nahm der Ergoreflex ab. Dies deutet auf einen direkten oder indirekten Einfluss der Wasserstoffionen auf die Ergoreflexaktivierung hin. Somit bestätigt die bedeutende Rolle der Wasserstoffionenkonzentration im Blut beim Stimulieren peripherer chemischer Afferenzen die Schlüsselrolle von Muskelveränderungen aufgrund anaeroben Stoffwechsels bei den veränderten Reaktionen auf Belastung bei herzinsuffizienten Personen (Scott et al., 2003).

1.3.3.2. Betablocker

Seit längerem ist bekannt, dass Betablocker die Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz senken. Sie supprimieren die Reninsynthese, wodurch in Verbindung mit ACE-Hemmern eine komplettere Inhibition des RAAS möglich ist. Darüber hinaus werden membranständige β_1 -Rezeptoren im Herzmuskel „heraufgeregelt“, wodurch die Auswurfleistung des Herzens verbessert werden kann (Weil, 2008). Zudem können Betablocker teilweise die Sympathikusaktivierung und inflammatorische Vorgänge antagonisieren, wodurch sie die Apoptose und Hypertrophie der Kardiomyozyten beeinflussen und somit zu einer Verminderung der ventrikulären Umbauprozesse beitragen (Issa et al., 2007; Silva et al., 2007; Tatli und Kurum, 2005; Nagatomo et al., 2007). In randomisierten Studien konnte an über 15000 Herzinsuffizienten mit systolischer Dysfunktion im NYHA-Stadium II-IV zusätzlich zu einer ACE-Hemmer-Basismedikation durch die Betablocker Carvedilol (unselektiv an β_1 -, β_2 - und α -Rezeptoren wirksam), Bisoprolol (selektiv β_1 wirksam) und Metoprololsuccinat (selektiv β_1 wirksam) eine Abnahme der Gesamtsterblichkeit, der kardiovaskulären Sterberate, der Inzidenz des plötzlichen Herztodes und der Sterblichkeit aufgrund eines Fortschreitens der Herzinsuffizienz nachgewiesen werden (Packer et al., 1996; CIBIS-II Investigators, 1999; MERIT-HF Study Group, 1999; Hjalmarson et al., 2000; Krum et al., 2003) (Tab. 3).

Studie	Patientenpopulation	Patienten (n)	Design	Ergebnis
β-Blocker				
CIBIS II ^a	NYHA III-IV, LVEF ≤ 35 %; dokumentierte ICM (50 %)	2 647	Bisoprolol vs. Plazebo	Abnahme der Mortalität um 34 % PHT um 44 % reduziert
MERIT-HF ^b	NYHA II-IV, LVEF ≤ 40 %; ICM (65 %)	3 991	Metoprolol vs. Plazebo	Abnahme der Mortalität um 34 % PHT um 41 % reduziert
CAPRICON ^c	MI und LVEF ≤ 40 %	1 959	Carvedilol vs. Plazebo	Abnahme der Mortalität um 23 % PHT um 26 % reduziert
COPERNICUS ^d	NYHA III-IV, LVEF ≤ 25 %; ICM (67 %)	2 289	Carvedilol vs. Plazebo	Abnahme der Mortalität um 35 %

^a Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II, CIBIS II Investigators, Lancet 1999;353:9

^b Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure, MERIT-HF Study Group, Lancet 1999;353:2001

^c Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction, CAPRICON Investigators, Lancet 2001;357:1385

^d Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival, Packer et al., N Engl J Med 2001;344:1658

Tabelle 3: Abnahme der Gesamtmortalität und des plötzlichen Herztodes bei herzinsuffizienten Patienten unter Betablocker-Therapie. ICM : Ischämische Cardiomyopathie; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI: Myokardinfarkt; PHT: Plötzlicher Herztod. (modifiziert nach Weil, 2008)

Desweiteren wurde eine verminderte Hospitalisationshäufigkeit und eine verbesserte Belastbarkeit der Patienten festgestellt. Die Senkung der Morbidität und Sterblichkeit wurde in Gruppen unabhängig von Geschlecht, Alter, linksventrikulärer Ejektionsfraktion, NYHA-Stadium und der Genese der Herzinsuffizienz (nicht ischämisch oder ischämisch) gezeigt (Erdmann et al., 2001). Hierbei ist allerdings anzumerken, dass in anderen Studien keine Verbesserung der Belastbarkeit durch Betablocker gesehen wurde (Waagstein et al., 1993; Witte et al., 2005). Zudem konnte eine verminderte ventilatorische Reaktion unter Belastung bei betablockierten herzinsuffizienten Patienten nachgewiesen werden (Witte et al., 2003). Laut Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz sind Betablocker bei allen Patienten mit stabiler symptomatischer nicht ischämischer oder ischämischer systolischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II-IV additiv zu einer Basismedikation mit ACE-Hemmern und ggf. Diuretika indiziert, wenn keine Kontraindikationen (Asthma bronchiale, AV-Block Grad II./III., symptomatische

Bradykardie/ Hypotonie, Sinusknotensyndrom) bekannt sind (Hoppe et al., 2005) (Tab. 4).

Medikament	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	Indiziert	Indiziert	Indiziert	Indiziert
β-Blocker	<ul style="list-style-type: none"> Nach Myokardinfarkt Bei Hypertonie 	Indiziert*	Indiziert*	Indiziert*
Diuretika				
<ul style="list-style-type: none"> Thiazide 	Bei Hypertonie	Bei Flüssigkeitsretention oder früherer Flüssigkeitsretention	<ul style="list-style-type: none"> indiziert zur Potenzierung der Schleifendiuretika-Wirkung 	<ul style="list-style-type: none"> indiziert zur Potenzierung der Schleifendiuretika-Wirkung
<ul style="list-style-type: none"> Schleifendiuretika 	-	Bei Flüssigkeitsretention oder früherer Flüssigkeitsretention	Indiziert	Indiziert
Aldosteron-Antagonisten	Nach Myokardinfarkt	Nach Myokardinfarkt	Indiziert	Indiziert
AT ₁ -Rezeptor-Blocker	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz
Herzglykoside	Bei tachysystolischem VHF	<ul style="list-style-type: none"> bei tachysystolischem VHF im Sinusrhythmus nach Besserung von schwerer Symptomatik** 	Indiziert**	Indiziert**

* Nur bei stabilen Patienten, langsam einschleichend unter engmaschiger Kontrolle; ** mit niedrigen Zielserumspiegeln

Tabelle 4: Medikamentöse Stufentherapie bei herzinsuffizienten Patienten (NYHA I-IV), VHF: Vorhofflimmern (modifiziert nach: Hoppe et al., 2005)

2. Zielsetzung und Fragestellung der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss der Ergoreflexaktivierung auf ventilatorische und kardiovaskuläre Parameter zu untersuchen. Es wurden zwar bereits Untersuchungen durchgeführt, die eine Ergoreflexaktivierung für ventilatorische Parameter zeigen konnten, allerdings gibt es bisher trotz zunehmender Bedeutung des Ergoreflexes bei herzinsuffizienten Patienten keine spezifischen Daten, die die Ergoreflexaktivierung für kardiovaskuläre Parameter unter Belastung näher betrachten. Hierfür wurde die Ergoreflexantwort bestimmt, indem nach einer Handgrip-Übung an einem Gliedmaß der Zu- und Abfluss des Blutes von demselben zeitlich limitiert unterbunden wurde.

Dabei zeigte sich aber das Problem, dass durch die zirkulatorische Okklusion die CO_2 -Abgabe und damit auch die notwendige Ventilation zur Erhaltung des $p_{\text{art}}\text{CO}_2$ sinken. Somit würde der ventilatorische Ergoreflex systematisch unterschätzt. Deshalb wurde durch eine Normalisierung der VE auf die VCO_2 für eine Änderung der VCO_2 korrigiert. Es stellt sich nun die Frage, ob der Ergoreflex für das Atemäquivalent VE/VCO_2 ratio sensitiver ist als die herkömmliche Ergoreflexmessung für VE.

3. Studienteilnehmer und Methodik

3.1. Screening möglicher Studienteilnehmer

Als gesunde Probanden stellten sich Kollegen und zum Teil auch Verwandte und Bekannte zur Verfügung. Zur Rekrutierung der für diese Studie geeigneten herzinsuffizienten Patienten wurde ein breit angelegtes Screening durchgeführt. Im Zeitraum von November 2005 bis einschließlich März 2008 wurden zweimal wöchentlich die kardiologischen Stationen der Universitätsklinik Regensburg aufgesucht und anhand der Stationslisten nach passenden Patienten gesucht. Darüber hinaus wurden regelmäßig die kardiologische Ambulanz, sowie die Herztransplantationsambulanz auf der Suche nach Herzinsuffizienten besucht. Auch das klinikinterne Informationssystem SAP (Systemanalyse und Programmentwicklung) wurde zur Patientensuche herangezogen. Insgesamt wurden 521 Patienten mit Herzinsuffizienz gescreent.

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien der Studie:

- Alter: 18–75 Jahre
- stabile chronische Herzinsuffizienz
 - seit 6 Wochen in rekompensiertem Zustand
 - seit 6 Wochen stabile Medikation
- eingeschränkte Ejektionsfraktion $EF < 40\%$, oder klinische Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Funktion diagnostiziert durch:
 - Peak Sauerstoffaufnahme $< 20 \text{ ml/kg/min}$
 - BNP $> 200 \text{ pg/ml}$
 - Zeichen der Herzinsuffizienz länger als 6 Monate
- Belastbarkeit mit Spiroergometrie (Laufband)

Ausschlusskriterien der Studie:

- Vorhofflimmern
- Schrittmacherabhängigkeit
- Diabetes mellitus
- manifester Herzinfarkt oder instabile Angina pectoris
- Niereninsuffizienz \geq Stadium III
- > 4 Dekompensationen pro Jahr
- Lungenerkrankungen
- Muskelerkrankungen
- Hypo- / Hyperthyreose
- pAVK Stadium \geq IIb

3.3. Patientenkollektiv

In die Studie wurden 20 Patienten mit klinisch stabiler chronischer Herzinsuffizienz eingeschlossen, von denen bei der einen Hälfte als Ursache eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) und bei der anderen Hälfte eine Koronare Herzerkrankung (KHK) zugrunde lag. Alle Patienten zeigten einen Sinusrhythmus und hatten dieselbe Medikation seit mindestens 6 Wochen vor der Untersuchung. Die Diagnose der chronischen Herzinsuffizienz konnte anhand der oben genannten Kriterien gestellt werden, da bei jedem der Patienten im Rahmen des stationären Aufenthaltes eine Echokardiographie durchgeführt wurde, durch welche die Ejektionsfraktion (EF) bestimmt werden konnte. Zudem wurden in Ermangelung von „historischen“ nicht-betablockierten Patienten, von denen bekannt ist, dass der Ergoreflex aktiviert ist, 12 gesunde Probanden untersucht. Somit konnte erforscht werden, ob herzinsuffiziente Patienten unter Betablockade überhaupt noch einen im Vergleich zu Gesunden aktivierten Ergoreflex aufweisen. Diese gesunden Probanden durften keine regelmäßigen Medikamente einnehmen, ihre klinische Untersuchung musste unauffällig sein und es durften keine kardiovaskulären Vorerkrankungen bekannt sein. Um sicher zu stellen, dass keine kardiologische Erkrankung vorliegt wurden eine Herzechographie und ein Belastungsechokardiogramm durchgeführt.

Die Studienteilnehmer wurden über die Studie vollständig aufgeklärt und um ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme gebeten. Die Anonymität blieb erhalten. Die Studie wurde durch die Ethikkommission genehmigt.

3.4. Untersuchungen

3.4.1. Ablauf der Ergoreflexmessung

Bei jedem Studienteilnehmer wurde unter standardisierten Bedingungen zwischen 14:00 und 18:00 Uhr in einem ruhigen Raum mit angenehmer Raumtemperatur die Ergoreflexmessung durchgeführt. Alle Teilnehmer waren mindestens ab dem Zeitpunkt von zwei Stunden vor der Untersuchung nüchtern und durften 24 Stunden vor der Messung weder rauchen noch koffeinhaltige oder alkoholische Getränke zu sich nehmen. Zudem sollten sie darauf achten in den 24 Stunden vor der Untersuchung starke körperliche Anstrengung zu vermeiden.

Für die Messung saßen die Patienten/Probanden 30 Minuten lang entspannt auf einem bequemen Sessel: In den ersten fünf Minuten ruhten die Patienten/Probanden (R1), anschließend folgte für fünf Minuten eine Belastung mittels Handgrip (E1), d.h. der Patient/Proband knetete mit einer Hand den Ball einer umgebauten Blutdruckmanschette (ERKA. Kallmeyer Medizintechnik GmbH & Co.KG, Bad Tölz, Deutschland) mit vorgeschaltetem Widerstand entsprechend der maximalen Kraft des Patienten/Probanden, wobei der Patient/Proband mit halbmaximaler Kraft kneten musste. Dies konnte er an der Skala des Blutdruckgerätes ablesen. Als Taktgeber für die Handgrip-Übung diente ein Monitor, der auditorisch und visuell eine zwei Sekunden Frequenz vorgab. Dann wurde für drei Minuten die Blutzirkulation im vorher belasteten Arm mit Hilfe einer am Oberarm angebrachten Blutdruckmanschette (ERKA. Kallmeyer Medizintechnik GmbH & Co.KG, Bad Tölz, Deutschland) unterbunden (Cuff-Blockade 20 mmHg suprasystolisch) (RCO). Hierdurch wurde die Aktivität des Ergoreflexes nach Belastung isoliert, indem der metabolische Zustand des Muskels fixiert und die Aktivierung der Metaborezeptoren aufrechterhalten wurde (Asmussen und Nielsen, 1964; Piepoli et al., 1995, 1996; Scott et al., 2000). Es folgten sieben Minuten Ruhephase (R2). In den nächsten fünf Minuten führte der Patient/Proband wieder die Handgrip-Übung durch (E2). Anschließend schlossen sich drei Minuten

ohne Unterbinden der Blutzirkulation an (RnCO). Zuletzt erfolgten zwei Minuten Ruheatmung (R3) (Abb. 5).

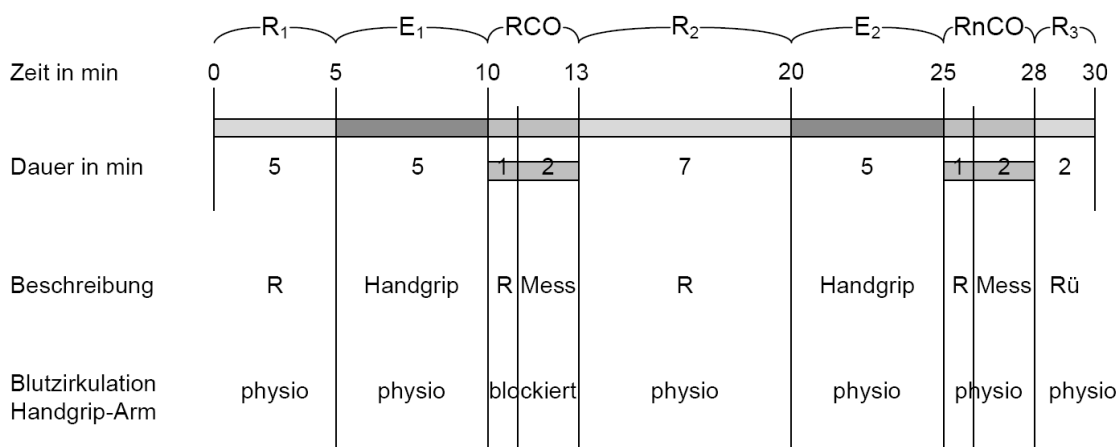


Abbildung 3: Ablaufplan der Ergoreflexmessung. R: Ruheatmung; Mess: Messung; Rü: Rückatmung; physio: physiologisch

Die Patienten atmeten entweder über ein Mundstück und trugen eine Nasenklammer oder sie atmeten über eine Maske. Zur kontinuierlichen Analyse der Ventilation wurde das vor jeder Messung neu kalibrierte Pneumotachographiegerät Innocor® (Innovision, Odense, Dänemark) verwendet, mit dem anhand eines photoakustischen Gas Analysators durch die breath-by-breath-Methode u.a. die O₂-Aufnahme und die CO₂-Abgabe gemessen wurden. Außerdem wurde mit diesem Gerät über die Rückatmung eines Gasgemisches (0,3% N₂O, 1,3% SF₆, 30% O₂) (Inert-Gas-Rebreathing) nicht-invasiv auch das Ruhe-HZV (cardiac output) gemessen.

Mit dem CNS-Gerät (CN-Systems, Graz, Österreich) konnte kontinuierlich nicht-invasiv der Blutdruck an einer Fingerarterie gemessen werden. Zudem diente das Gerät zur kontinuierlichen Aufzeichnung der Herzfrequenz und eines 3-Kanal-EKG, abgeleitet über die Extremitäten.

3.4.2. Spiroergometrische Messung

Darüber hinaus wurden die herzinsuffizienten Patienten im Zeitraum von einem Monat vor oder nach der Ergoreflexmessung einer spiroergometrischen Untersuchung unterzogen, welche auf einem Laufband erfolgte. Hierbei wurde ein modifiziertes Naughton-Belastungsprotokoll verwendet, welches eine Steigerung der Belastung um ca. ein metabolisches Äquivalent (3,5 ml/kg/min) pro Stufe (2 min) vorsieht. Ziel war die Ausbelastung der Patienten, bei deren Erreichen die Untersuchung abgebrochen wurde. Die Atemgasanalyse wurde über eine Gesichtsmaske mit integriertem Volumeter anhand einer kontinuierlichen Bestimmung der Konzentrationen von Sauerstoff und Kohlendioxid in der ventilierten Luft durchgeführt (Oxycon Champion, VIASYS Healthcare GmbH, Höchberg, Deutschland). Die Werte der Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxidabgabe, Atemzugvolumina und Atemfrequenz wurden für jeden einzelnen Atemzug (breath by breath) erhoben. Die maximale Sauerstoffaufnahme (peak VO_2) war gemäß Definition der höchste 30sec-Mittelwert innerhalb der letzten Minute der Belastung. Als Maß für die Effizienz der Atmung wurde der Anstieg der linearen Regressionsgeraden der Beziehung von Ventilation und Kohlendioxidabgabe (VE/VCO_2 -slope) verwendet.

3.5. Signalverarbeitung der Ergoreflexmessung

3.5.1. Ventilationsparameter

Mit Hilfe des Innocor®-Gerätes konnten die Ventilationsparameter AF, VO_2 , VCO_2 , VE, V_a , V_d , $\text{FO}_{2\text{et}}$, $\text{FCO}_{2\text{et}}$ und VE/VCO_2 , gemessen werden, mit deren Hilfe der ventilatorische Ergoreflex berechnet wurde. Hierbei steht AF für die Atemfrequenz pro Minute, VO_2 für die Sauerstoffaufnahme in l/min, VCO_2 für die CO_2 -Abgabe in l/min, VE für die Ventilation in l/min, V_a für die alveoläre Ventilation in l/min, V_d für das Totraumvolumen in l, $\text{FO}_{2\text{et}}$ für die endtidale Sauerstoffkonzentration in %, $\text{FCO}_{2\text{et}}$ für die endtidale Kohlenstoffdioxidkonzentration in % und VE/VCO_2 für den expiratorischen Quotienten für Kohlenstoffdioxid.

3.5.2. Kreislaufparameter

Darüber hinaus konnten mit dem Innocor®-Gerät durch die sog. Inert-Gas-Rückatmungsmethode die Kreislaufparameter CO (=cardiac output=HMV=Herzminutenvolumen in l/min), SV (=Schlagvolumen in ml), CI (cardiac index, also cardiac output bezogen auf die Körperoberfläche in l/min/m²) und SI (Schlagindex, also Schlagvolumen bezogen auf die Körperoberfläche in ml/m²) gemessen werden.

Mit dem CNS-Gerät wurden das RRI (RR-Intervall in %), HR (=Herzfrequenz in bpm), sBP (=systolischer Blutdruck in mmHg), dBP (=diastolischer Blutdruck in mmHg), mBP (=mittlerer arterieller Blutdruck in mmHg) und die LF/HF-ratio (low frequency/high frequency) als Maß für die sympathovagale Balance aufgezeichnet.

3.5.3. Formel zur Ergoreflexberechnung

Der Ergoreflex stellt keinen einfach messbaren Wert dar, sondern er berechnet sich aus der Differenz des jeweils gemessenen Parameters mit bzw. ohne Blockade der Zirkulation bezogen auf ein bestimmtes Zeitintervall der Messung. Zur Berechnung des Ergoreflexes wurden jeweils die letzten zwei Minuten des R1-, RCO-, R2- und RnCO-Intervalls herangezogen, woraus sich die folgende Formel für die Ergoreflexaktivität ergibt: $(RCO - R1) - (RnCO - R2)$. Bei Gesunden ergibt diese Formel einen Wert um 0, bei herzinsuffizienten Patienten ist der Wert erhöht (Piepoli et al., 1995; 1996; Scott et al., 2000).

Zur Veranschaulichung der Berechnung des Ergoreflexes dient folgendes Schaubild der ventilatorischen Ergoreflexmessung (Abb. 6.): Die dunkelgraue Fläche stellt den Ergoreflexbeitrag zur ventilatorischen Reaktion auf Belastung dar, welcher sich aus der Differenz zwischen der Ventilation während der Erholung mit Blockade der Zirkulation (RCO) und der Ventilation während der Erholung ohne Blockade der Zirkulation (RnCO) errechnet.

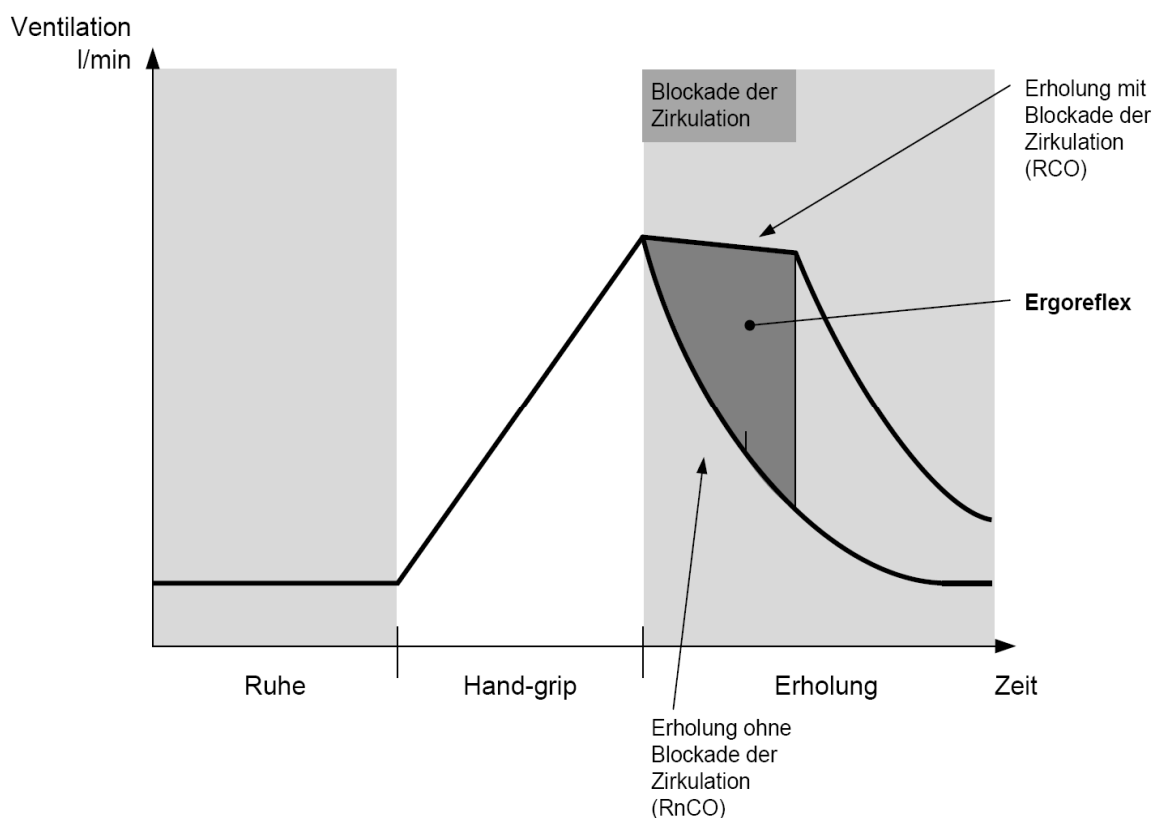


Abbildung 6: Schema zur Messung des ventilatorischen Ergoreflexes (modifiziert nach Scott et al., 2003)

Bei der Berechnung des ventilatorischen Ergoreflexes ergibt sich das Problem, dass durch die zirkulatorische Okklusion die CO_2 -Abgabe und damit auch die notwendige Ventilation zur Erhaltung des partCO_2 sinken. Damit wird der ventilatorische Ergoreflex systematisch unterschätzt. Deshalb wurde in dieser Arbeit durch eine Normalisierung der VE auf die VCO_2 für eine Änderung der VCO_2 korrigiert, d.h. der ventilatorische Ergoreflex wurde auch auf VE/VCO_2 bezogen statt wie herkömmlich der Fall nur auf VE.

3.6. Statistische Auswertung

Die auf diese Weise erhaltenen Daten wurden unter Zuhilfenahme kommerzieller Softwareprogramme (Microsoft Office Excel 2007; SigmaStat v. 3.0 software, SPSS Inc, Chicago, USA) ausgewertet. Es wurde somit eine deskriptive Statistik unter Angabe von Mittelwerten \pm Standardfehler angefertigt. Zum Vergleich der Daten von Patienten- und Kontrollgruppe wurde ein ungepaarter zweiseitiger t-Test angewendet. Wenn die Daten nicht normalverteilt waren, wurde ein Mann-Whitney Rangsummen Test verwendet. Als Signifikanzniveau wurde 0,05 gewählt.

4. Ergebnisse

4.1. Basischarakteristika der Studienteilnehmer

Es wurden 12 gesunde Probanden (5 weibliche (w); 7 männliche (m)) untersucht mit einem Durchschnittsalter von 58 Jahren (sd 8,5 Jahre) und einem durchschnittlichen body mass index (BMI) von 25 kg/m² (sd 2,6).

Von den 521 gescreeenten Patienten waren 176 älter als 75 Jahre, 152 hatten Vorhofflimmern, 59 Diabetes mellitus, 29 einen biventrikulären Schrittmacher, 27 eine Niereninsuffizienz, 21 eine chronical obstruktive pulmonary disease (COPD), sechs einen left ventricular assist device (LVAD), vier eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und 23 sonstige Gründe, wie z.B. eine Muskelerkrankung. Zudem musste die Messung bei zwei Patienten aufgrund von Hustenattacken bzw. Luftnot abgebrochen werden.

Von den 24 untersuchten Patienten mit CHF wurden aufgrund der geringen Fallzahl der Patienten in dekompensiertem Zustand lediglich die 20 Patienten (2 w; 18 m) in rekompensiertem Zustand in die Studie aufgenommen, von denen bei der einen Hälfte als Ursache eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) und bei der anderen Hälfte eine Koronare Herzerkrankung (KHK) zugrunde lag. Bei den Patienten mit stabiler CHF betrug das Durchschnittsalter 55 Jahre (sd 10,9 Jahre) und der BMI lag durchschnittlich bei 28 kg/m² (sd 4,4).

Bei den Begleiterkrankungen fiel auf, dass der Großteil der Patienten einen arteriellen Hypertonus hatte und auch viele eine Hypercholesterinämie und eine Hyperurikämie boten (Abb. 7). 55 % der Patienten gehörten der NYHA-Klasse II an (Abb. 8). Darüber hinaus waren fast alle Patienten mit Betablockern therapiert (Abb. 9).

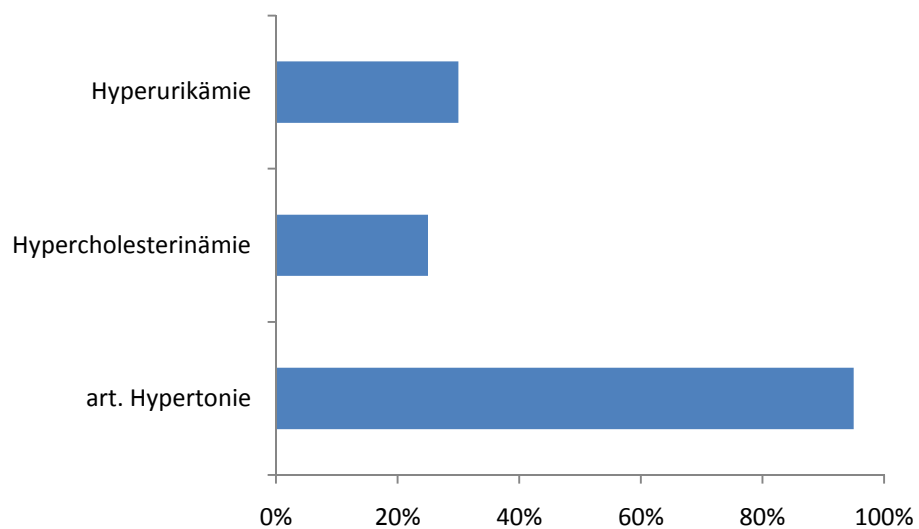


Abbildung 7: Begleiterkrankungen

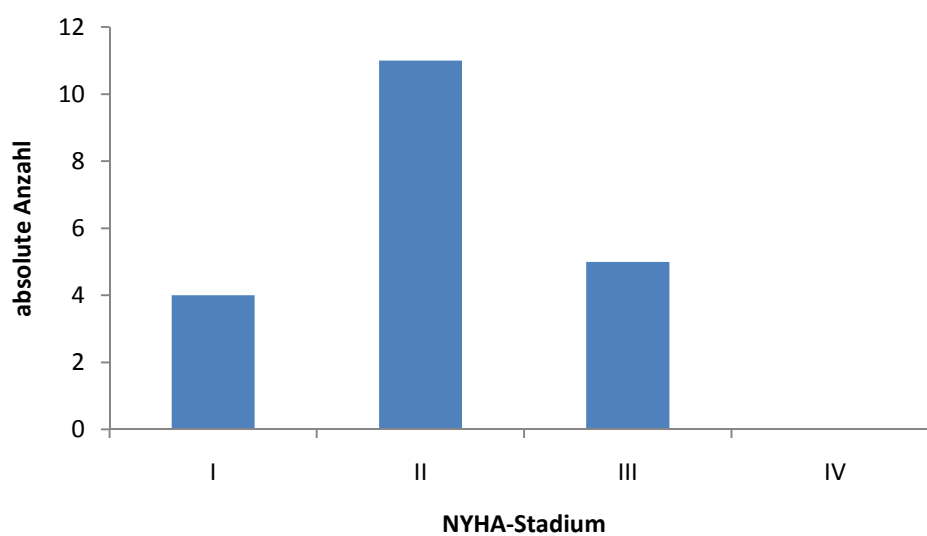


Abbildung 8: Verteilung der Patienten gemäß der NYHA-Stadien

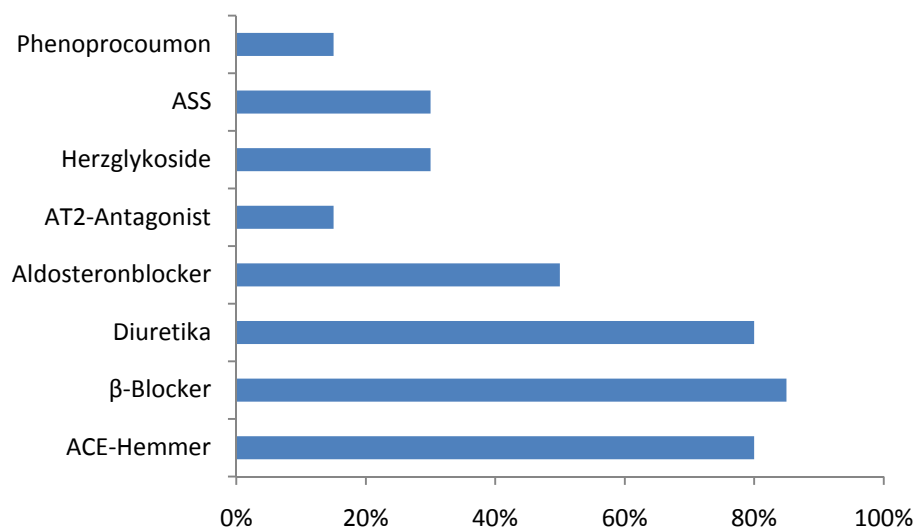


Abbildung 9: Medikation der Patienten

In der echokardiographischen Untersuchung betrug die Ejektionsfraktion (EF) durchschnittlich 32 % (sd 11,9). Zudem wiesen die Patienten in der Spiroergometrie eine verminderte körperliche Belastbarkeit auf mit einer maximalen Sauerstoffaufnahme von 21,2 ml/kg/min (sd 5,6) und einer maximalen Leistung von 162,2 W (sd 65,0). Desweiteren zeigte sich eine erniedrigte Atemeffizienz mit einem VE/VCO₂ slope von 32,7 (sd 6,1). Im Folgenden ist eine Tabelle (Tab. 5) mit den Basischarakteristika der Studienteilnehmer zusammengestellt.

	Patienten	gesunde Probanden
Anzahl, n	20	12
Pathogenese, n		
-KHK	10	-
-DCM	10	-
Geschlecht, m/w	18/2	7/5
Alter, J	55 sd 10,9	58 sd 8,5
BMI, kg/m ²	28 sd 4,4	25 sd 2,6
Max. O ₂ -Aufnahme ml/kg/min	21,2 sd 5,6	-
VE/VCO ₂ -slope	32,7 sd 6,1	-
EF, %	32 sd 11,9	-
NYHA-Klasse, n		
I	4	-
II	11	-
III	5	-
IV	0	-
Medikation, n		
ACE-Hemmer	16	-
Diuretika	16	-
β-Blocker	17	-
ASS	6	-
Herzglykoside	6	-
Phenoprocoumon	3	-
AT ₂ -Antagonisten	3	-

Tabelle 5: Basischarakteristika der Studienteilnehmer

4.2. Messwerte für CI und SI

Beim Vergleich der nichtinvasiven Hämodynamik zeigen die Messwerte bei den Patienten mit CHF im Vergleich zu den gesunden Probanden einen signifikant niedrigeren CI und auch einen signifikant niedrigeren SI (Abb. 10, 11), was aufgrund der bekanntermaßen eingeschränkten systolischen linksventrikulären Funktion in der Patientengruppe zu erwarten war.

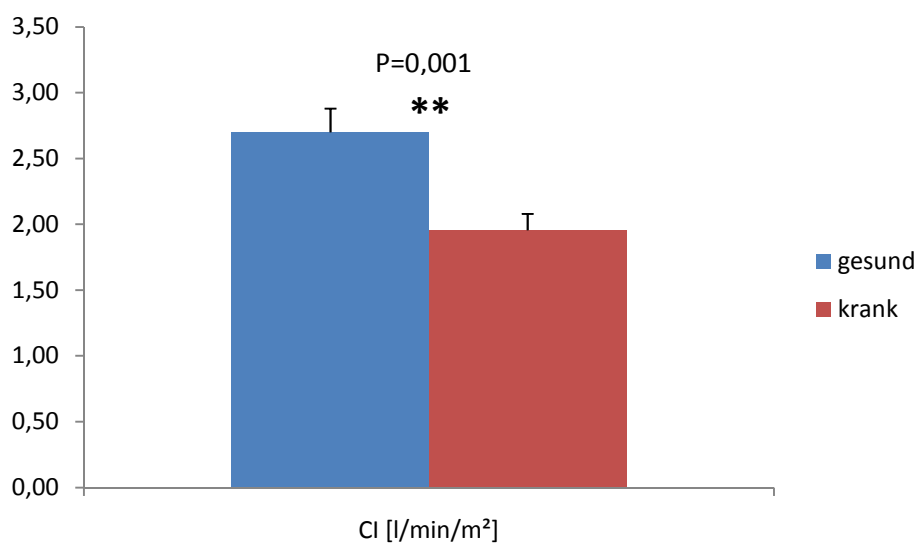


Abbildung 10: Messwerte des CI

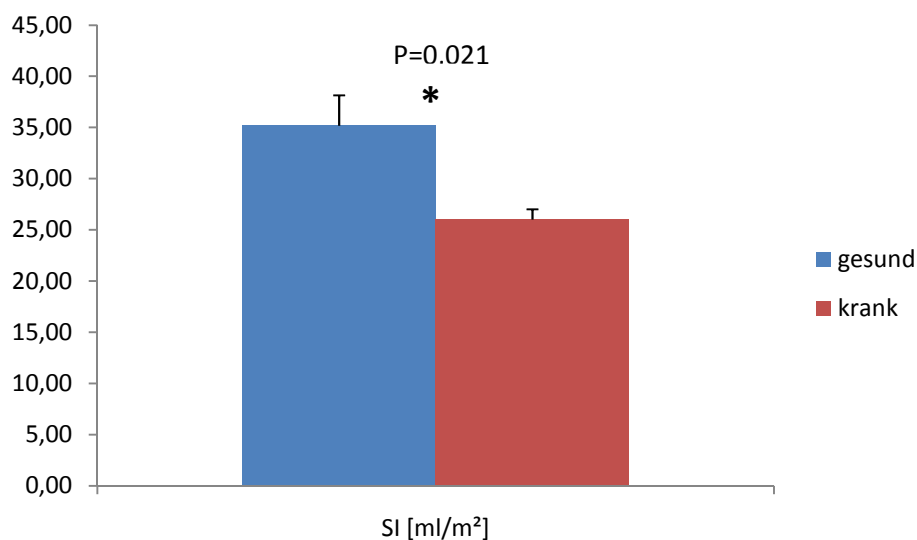


Abbildung 11: Messwerte des SI

4.3. Ergoreflex

Bei den Ventilationsparametern ist für den Ergoreflex kein Wert signifikant unterschiedlich für krank vs gesund. Beispielhaft werden hierfür im Folgenden die graphischen Auswertungen der Parameter AF, VE, VE/VCO₂, FCO₂et gezeigt, wobei der relativ niedrige p-Wert von FCO₂et als nichtsignifikanter Trend zu interpretieren ist (Abb.12, 13, 14).

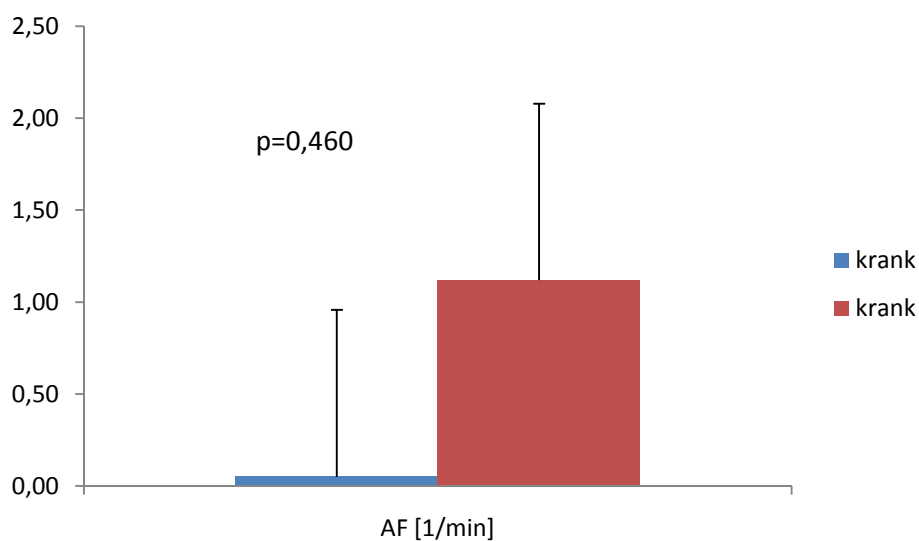


Abbildung 12: Ergoreflex für AF

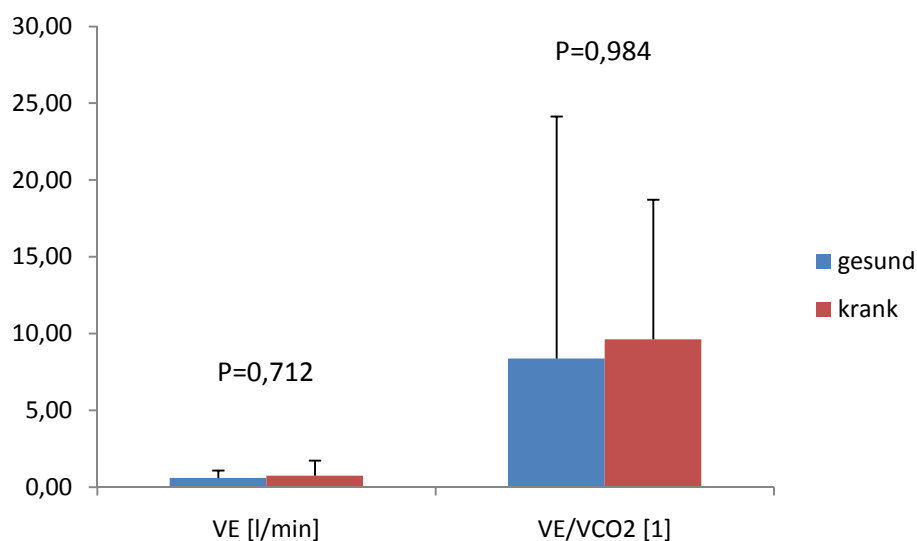


Abbildung 13: Ergoreflex für VE und VE/VCO₂

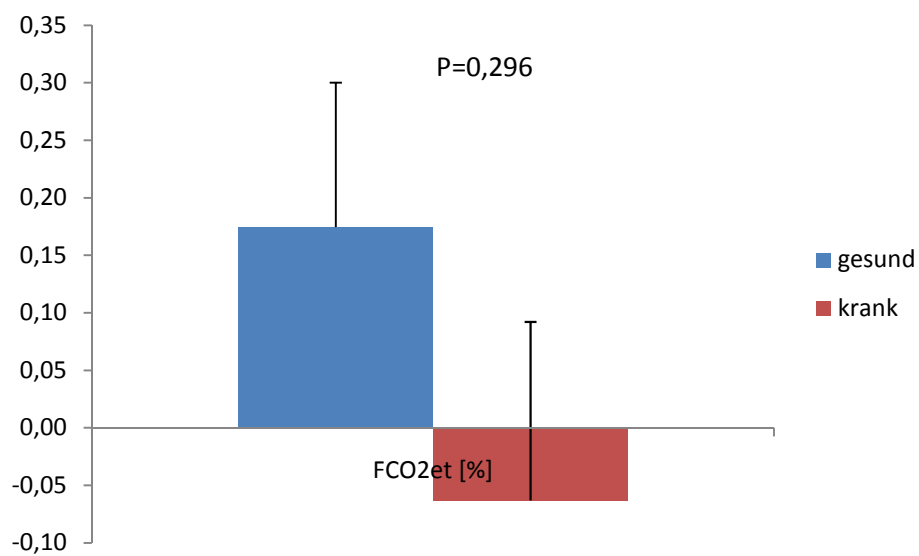


Abbildung 14: Ergoreflex für $\text{FCO}_{2\text{et}}$

Bei Betrachtung der Kreislaufparameter CO, SV, sBP, dBP, mBP, LF/HF, RRI, CI und SI unterscheiden sich die Ergoreflexwerte für krank vs. gesund ebenfalls nicht signifikant (Abb. 15-21).

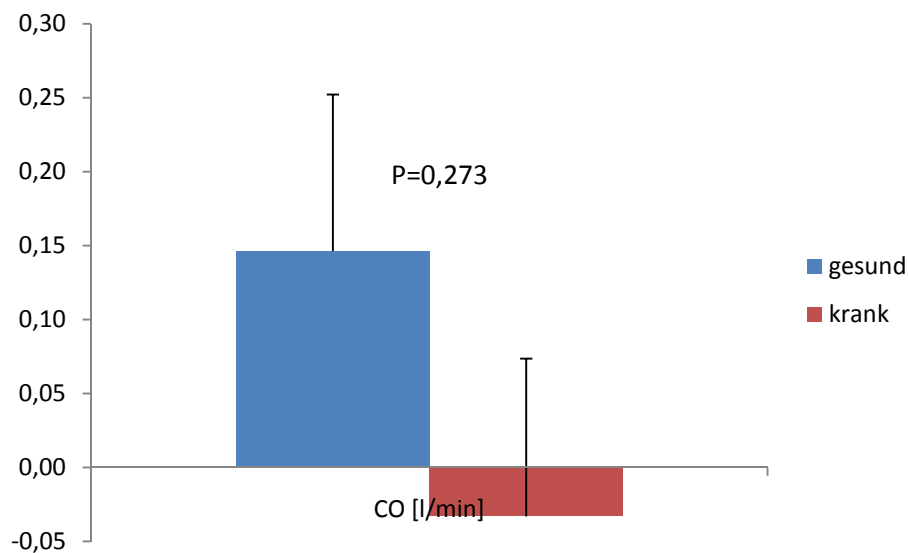


Abbildung 15: Ergoreflex für CO

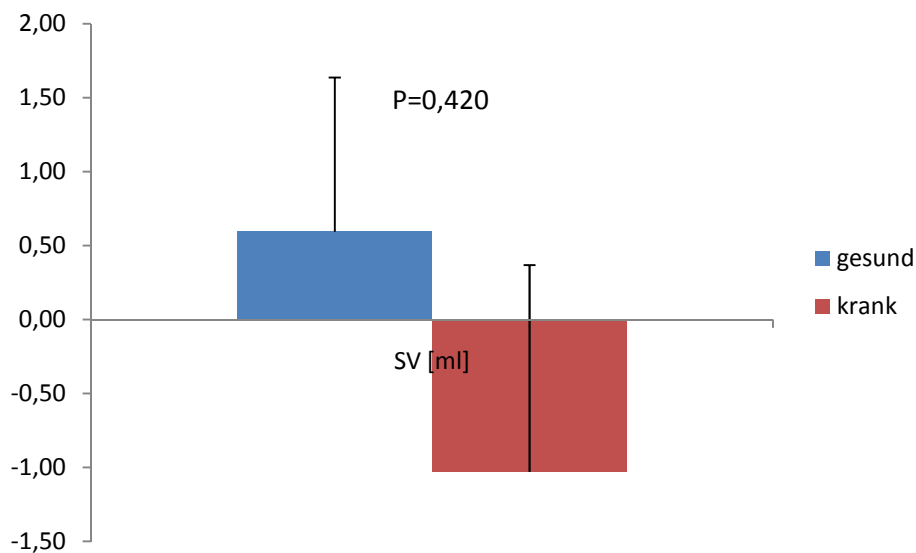


Abbildung 16: Ergoreflex für SV

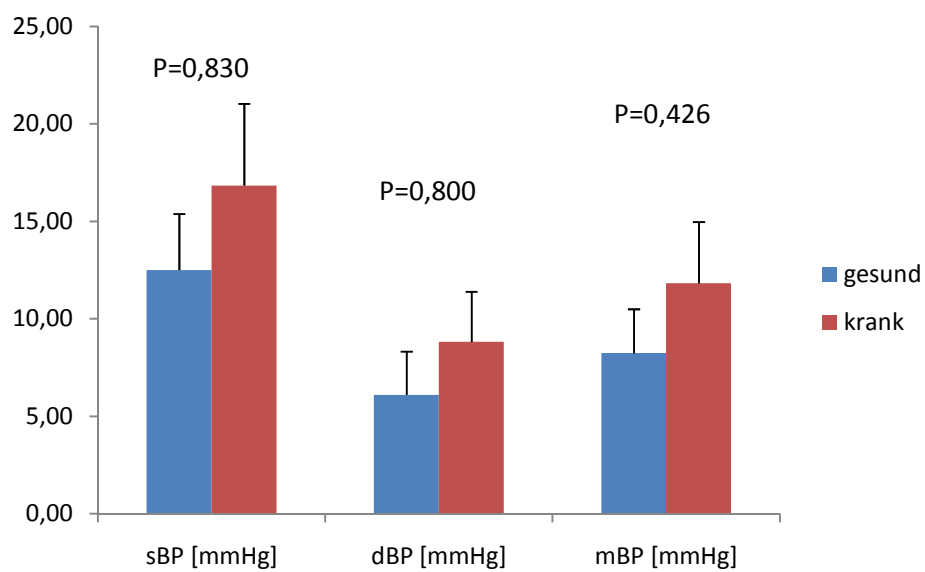


Abbildung 17: Ergoreflex für sBP, dBP und mBP

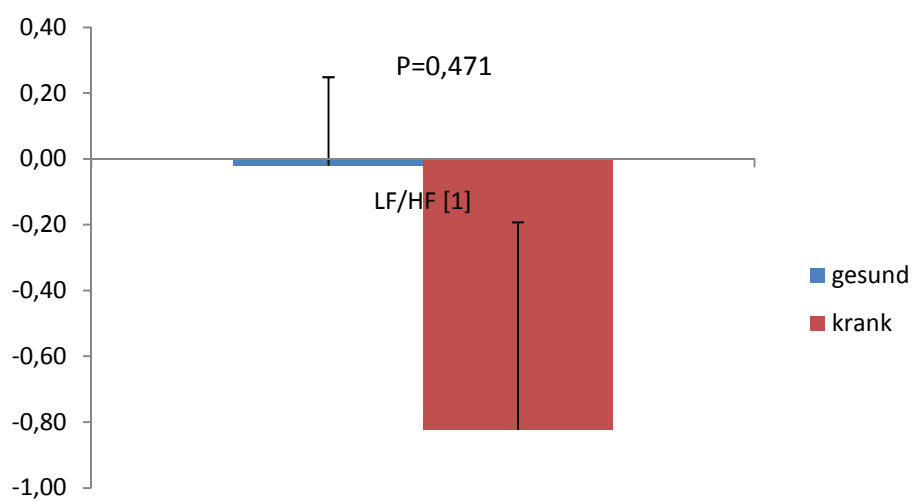


Abbildung 18: Ergoreflex für LF/HF

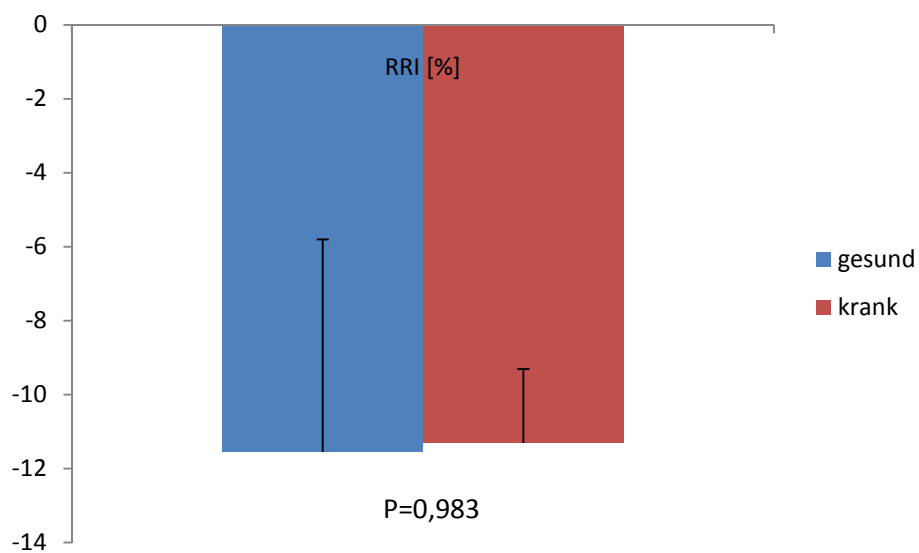


Abbildung 19: Ergoreflex für RRI

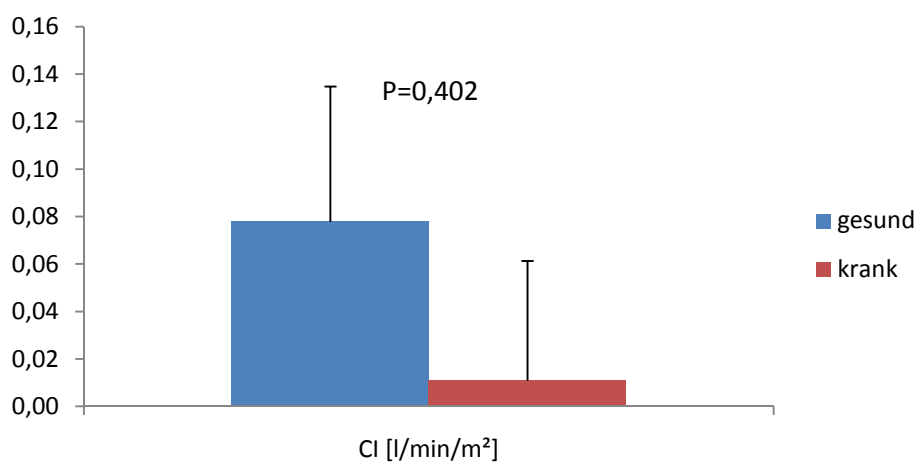


Abbildung 20: Ergoreflex für CI

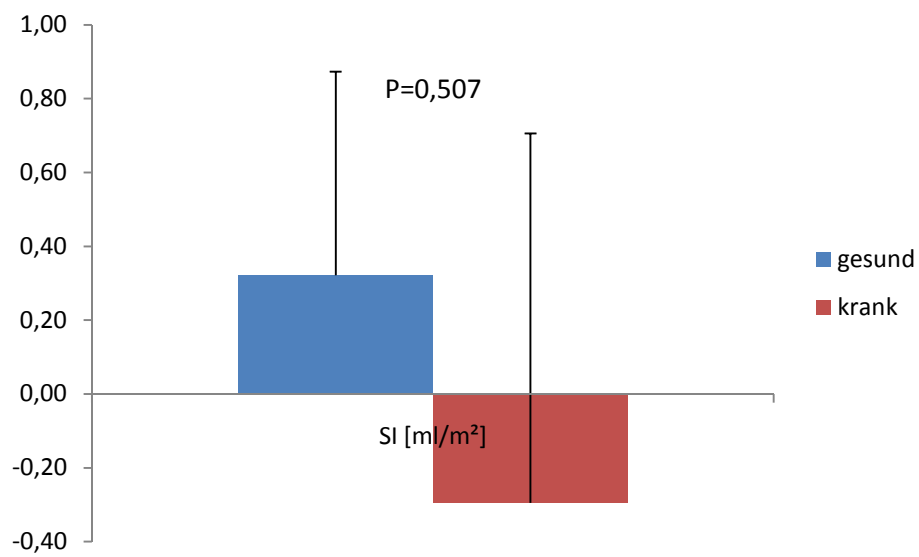


Abbildung 21: Ergoreflex für SI

5. Diskussion

5.1. Übersicht über die vorliegende Studie

Da die chronische Herzinsuffizienz eine schlechte Prognose und eine eingeschränkte Lebensqualität für die Patienten bedeutet, ist es nötig die komplexen Entstehungsprozesse dieser Krankheit und ihrer Symptome besser zu verstehen. Daher war es Ziel dieser Arbeit, die Rolle der Ergoreflexaktivierung in der Atmungs- und Kreislaufregulation bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unter Belastung näher zu betrachten und insbesondere das Verhalten der Ergoreflexaktivierung von VE normalisiert auf die CO₂-Abgabe zu untersuchen.

55% der Patienten gehörten dem NYHA-Stadium II an und 25% dem Stadium III. Eine entsprechende Verteilung findet sich auch in anderen Studien (Ponikowski et al., 2001; Scott et al., 2003). Mit einer maximalen Sauerstoffaufnahme von 21,2 ml/kg/min (sd 5,6) zeigten die Patienten zwar eine verminderte körperliche Belastbarkeit, gehörten aber prognostisch im Vergleich zu anderen Studien eher zu den Patienten mit einer relativ guten mittleren Überlebenszeit (Weber et al., 1982; Ponikowski et al., 2001; Scott et al., 2003; Guimarães et al., 2008). Bei Untersuchungen stellte man nebenbei fest, dass sich bei unterschiedlichen Studienprotokollen, je nach Messmethode (z.B. Laufband oder Fahrrad) unterschiedliche Messwerte für die maximale Sauerstoffaufnahme ergeben (Cowley et al., 1990; Cohen-Solal et al., 1991; Page et al., 1994).

In der vorliegenden Studie waren 85 % der Patienten mit Betablockern therapiert. Laut Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung e.V. zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist eine Betablockergabe bei allen Patienten mit stabiler symptomatischer ischämischer oder nicht ischämischer systolischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II-IV zusätzlich zu einer Basismedikation mit ACE-Hemmern und ggf. Diuretika indiziert, wenn keine Kontraindikationen (Asthma bronchiale, AV-Block Grad II./III., symptomatische Bradykardie/Hypotonie, Sinusknotensyndrom) vorliegen (Hoppe et al., 2005). Im Unterschied hierzu waren die Patienten in anderen Ergoreflexstudien nicht betablockiert (Piepoli et al., 1999; Ponikowski et al., 2001; Scott et al., 2002).

Mit einem VE/VCO_2 slope von im Mittel 32,7 (sd 6,1) ist die Atemeffizienz nur geringgradig erniedrigt verglichen mit normalen VE/VCO_2 slope Werten (Ponikowski et al., 2001), bestätigt aber wohl die Aussage von Guimarães et al. (2008), dass Betablocker den VE/VCO_2 slope reduzieren und somit die Atemeffizienz verbessern.

Beim Vergleich der nichtinvasiven Hämodynamik zeigen die Messwerte bei den Patienten mit CHF im Vergleich zu den gesunden Probanden einen signifikant niedrigeren CI und auch einen signifikant niedrigeren SI. Dies war aufgrund der bekanntermaßen eingeschränkten systolischen linksventrikulären Funktion in der Patientengruppe zu erwarten. Obwohl die meisten Patienten noch dem NYHA-Stadium II angehörten zeigt dies, dass die chronische Herzinsuffizienz doch einen gravierenden Einfluss auf die Hämodynamik hatte.

Bei den Ventilationsparametern unterscheidet sich für den Ergoreflex kein Messwert signifikant beim Vergleich der herzinsuffizienten Patienten mit den gesunden Probanden, d.h. es gibt keine respiratorische Ergoreflexaktivierung bei Patienten mit CHF. Auch für die VE/VCO_2 ratio, also für VE normalisiert auf die CO_2 -Abgabe, konnte keine Ergoreflexaktivierung festgestellt werden. Somit kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob das Atemäquivalent VE/VCO_2 ratio ein klareres Ergebnis hinsichtlich der ventilatorischen Ergoreflexantwort liefert als die reine Ventilation. Bezogen auf die Ventilationsparameter konnte in anderen Studien hingegen durchaus eine Ergoreflexaktivierung bei Herzinsuffizienten im Vergleich zu Kontrollen beobachtet werden (Piepoli et al., 1996, Scott et al., 2002).

Beim Vergleich der Kreislaufparameter zeigt sich hinsichtlich des Ergoreflexes kein signifikanter Unterschied zwischen den herzinsuffizienten Patienten und den gesunden Probanden. Die kardiovaskulären Effekte der Ergoreflexaktivierung wurden bisher lediglich an Gesunden durchgeführt, wobei sich eine Zunahme des Blutdruckes v.a. aufgrund einer Zunahme des Schlagvolumens im Rahmen der Thoraximpedanzmessung zeigte (Crisafulli et al., 2003).

Das Fehlen einer Ergoreflexaktivierung in der vorliegenden Studie könnte einerseits damit begründet werden, dass die herzinsuffizienten Patienten in dieser Studie nicht schwerst krank waren, wenn man die NYHA Klassifikation und die maximale Sauerstoffaufnahme betrachtet. So zeigten Piepoli et al.

(1999), dass die Ergoreflexaktivierung für die Ventilation mit dem Schweregrad der Symptome gemessen an der NYHA-Klassifikation korreliert: Patienten der Klasse I wiesen eine signifikant niedrigere Ergoreflexaktivierung auf verglichen mit Patienten der Klassen II oder III.

Andererseits könnten die Ergebnisse auch damit erklärt werden, dass die Patienten der vorliegenden Untersuchung betablockiert waren, was in vorhergehenden Studien nicht der Fall war (Piepoli et al., 1999; Ponikowski et al., 2001; Scott et al., 2002). Es ist bekannt, dass Betablocker die Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz senken (Packer et al., 1996; CIBIS-II Investigators, 1999; MERIT-HF Study Group, 1999; Hjalmarson et al., 2000; Erdmann et al., 2001; Krum et al., 2003; Weil, 2008). Guimarães et al. (2008) stellten fest, dass Betablocker den VE/VCO_2 slope signifikant reduzieren. Die gesteigerte Ergoreflexantwort unter Belastung bei Herzinsuffizienten führt, wie bereits erwähnt, zu einer exzessiven ventilatorischen Antwort, was objektiv in einem Anstieg des VE/VCO_2 slope deutlich wird (Clark et al., 1992; Clark und Coats, 1994; Piepoli et al., 1996).

Wenn also nun Betablocker den VE/VCO_2 slope reduzieren generiert dies die Hypothese, dass Betablocker durchaus einen Einfluss auf den Ergoreflex haben könnten und dass eine Verminderung des Ergoreflexes einen mutmaßlichen Mechanismus darstellen könnte, durch den Betablocker die Prognose von Herzinsuffizienten verbessern.

Ein Problem bei der Erstellung von Studiendesignen in diese Richtung stellt die Tatsache dar, dass alle Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz betablockiert sind. Es wäre aber ethisch keinesfalls vertretbar stabil eingestellten Patienten den Betablocker zu entziehen. Eine andere Möglichkeit wäre die Messung durchzuführen bevor die Patienten einen Betablocker zur Therapie angesetzt bekommen. In dieser Situation sind die Patienten aber nicht stabil, was eine notwendige Voraussetzung für die Ergoreflexmessung darstellt. Zudem könnten Untersuchungen von Patienten durchgeführt werden, die eine Betablockertherapie, z.B. aufgrund von Asthma, nicht tolerieren. Hierbei hätten aber die Begleiterkrankungen einen zu großen Einfluss auf eben diese zu messenden ventilatorischen Parameter.

Andere Einflussfaktoren auf den Ergoreflex wurden ausgeschlossen, indem die oben genannten Rahmenbedingungen (u.a. kein Koffein-, kein Alkohol-, kein

Nikotinkonsum und keine starke körperliche Anstrengung) vor der Messung eingehalten wurden.

5.2. Hintergrund

Die chronische Herzinsuffizienz ist ein facettenreiches Krankheits-syndrom, welches v.a. durch die Symptome Dyspnoe und Muskelermüdung gekennzeichnet ist (Dickstein et al., 2008). Die genauen Mechanismen dieser übertriebenen Ventilation und verminderten Belastbarkeit von herzinsuffizienten Patienten sind immer noch nicht vollständig verstanden (Ponikowski et al., 2001). In Studien konnte bisher ein veränderter Stoffwechsel im Skelettmuskel durch strukturelle und funktionelle Veränderungen, wie z.B. modifizierte Muskelfasertypen und eine verminderte Aktivität oxidativer Enzyme nachgewiesen werden (Massie et al., 1988; Näveri et al., 1997). Somit wurde eine neuronale Verbindung zwischen diesen Veränderungen in der Peripherie und der verminderten Belastbarkeit vermutet: der Ergoreflex (Piepoli et al., 1996). Die Ergorezeptoren sind chemosensitive Nervenendigungen im Interstitium der Skelettmuskulatur, die für die Aktivierung des Sympathikus und für die kardiovaskuläre, ventilatorische und neuroendokrine Reaktion auf Belastung verantwortlich sind (McCloskey und Mitchell, 1972). Bei herzinsuffizienten Patienten kommt es zu einer gesteigerten Ergoreflexantwort unter Belastung, welche eine übertriebene ventilatorische Antwort im Sinne einer Hyperventilation nach sich zieht. Neben anderen Faktoren trägt dies zu einer Zunahme des VE/VCO_2 slope bei (Piepoli et al., 1996). In weiteren Studien wurde nachgewiesen, dass dieser Anstieg des VE/VCO_2 slope eine schlechte Prognose für herzinsuffiziente Patienten bedeutet (Chua et al., 1997; Ponikowski et al., 2001). Daraus lässt sich schließen, dass herzinsuffiziente Patienten mit einem Ergoreflexanstieg eine geringere Lebenserwartung haben.

5.3. Limitation

Kritisch anzumerken ist das Fehlen einer Kontrollgruppe in Form von nicht betablockierten Patienten in dieser Arbeit. Wie bereits erwähnt wird gegenwärtig jeder herzinsuffiziente Patient gemäß den Leitlinien als optimale Therapie mit Betablockern behandelt, es sei denn es liegen Kontraindikationen gegen diese Medikation vor, wie z.B. Asthma bronchiale, COPD oder AV-Block Grad II./III.. Diese Begleiterkrankungen wiederum haben potentiell einen eigenen Effekt auf den Ergorezeptor. Somit gibt es in deutschen Krankenhäusern, in denen nach Leitlinien therapiert wird, praktisch keine Kontrollgruppe, die hätte untersucht werden können.

Zudem wäre ein Patientenkollekt mit schwererer Herzinsuffizienz wünschenswert gewesen, v.a. hinsichtlich der maximalen Sauerstoffaufnahme. Hierbei stösst man allerdings auf das Problem, dass Patienten der Klassifikation NYHA III/IV meist auch Begleiterkrankungen, wie z.B. einen Diabetes mellitus oder Vorhofflimmern aufweisen, welche Ausschlusskriterien darstellen, da sie möglicherweise den Ergoreflex verfälschen.

Darüberhinaus wurden bei den Messungen nicht einheitlich Masken zur Messung der ventilatorischen Parameter verwendet, sondern teilweise auch ein Mundstück in Kombination mit einer Nasenklemme. Dies lag daran, dass manche Studienteilnehmer unter der Maske ein Platzangstgefühl äußerten, weshalb in solchen Fällen die Messungen mit dem Mundstück durchgeführt wurden.

5.4. Schlussfolgerung

Die in dieser Studie untersuchten herzinsuffizienten Patienten zeigen im Vergleich zu gesunden Probanden keinen aktivierten Ergoreflex hinsichtlich ventilatorischer und kardiovaskulärer Parameter. Dies könnte Folge der Therapie mit Betablockern sein. Der VE/VCO_2 slope bei den betablockierten CHF Patienten war nur leicht erhöht, was die Aussage von bereits durchgeführten Studien bekräftigt, nämlich, dass Betablocker den VE/VCO_2 slope bei herzinsuffizienten Patienten senken. Unter diesem Aspekt lässt sich die Vermutung anstellen, dass der Betablocker die Prognose von Herzinsuffizienten über eine Attenuierung des Ergoreflexes verbessert. Um dies abzusichern sind jedoch weitere Untersuchungen nötig.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Ziel der vorliegenden Studie war es den Einfluss der Ergoreflexaktivierung auf ventilatorische und kardiovaskuläre Parameter bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu untersuchen. Hierzu wurden 20 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und 12 gesunde Probanden einer Ergoreflexmessung im Rahmen einer handrip-Übung unterzogen, wobei an dem zu beübenden Gliedmaß der Zu- und Abfluss des Blutes zeitlich begrenzt unterbunden wurde. Um die Ventilation analysieren zu können mussten die Studienteilnehmer während der ganzen Untersuchung über ein Mundstück bzw. eine Maske an einem Pneumotachographiegerät (Innocor®, Innovision, Odense, Dänemark) atmen. Die nichtinvasive Messung der Kreislaufparameter erfolgte zum einen auch durch das Pneumotachographiegerät zum anderen durch ein CNS-Gerät (CN-Systems, Graz, Österreich). Zudem mussten sich die Patienten zur Gewinnung weiterer Ventilationsparameter, insbesondere der maximalen Sauerstoffaufnahme und des VE/VCO_2 slope einer spiroergometrischen Untersuchung auf dem Laufband unterziehen. Schließlich wurde mit Hilfe der Formel zur Ergoreflexberechnung der Ergoreflex für die einzelnen Parameter bestimmt.

Bei der Messung der nicht-invasiven Hämodynamik ergab sich für den cardiac index und den Schlagvolumenindex der Herzinsuffizienten ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den gesunden Probanden. Dies war aufgrund der eingeschränkten systolischen linksventrikulären Funktion in der Patientengruppe zu erwarten. Es ergab sich kein aktivierter Ergoreflex für die Ventilationsparameter und auch nicht für die Kreislaufparameter bei den betablockierten Herzinsuffizienten im Vergleich zu gesunden Probanden. Der fehlende Ergoreflex lässt vermuten, dass die Abschwächung des Ergoreflexes einen Mechanismus darstellt, über den Betablocker die Prognose von Herzinsuffizienten verbessern. Um zu klären wie genau diese Attenuierung des Ergoreflexes zustande kommt sind weitere Studien nötig.

Ein möglicher Therapieansatz wäre die bei Herzinsuffizienten entstandenen Muskelveränderungen, welche eine verstärkte Ergoreflexaktivierung verursachen, rückgängig zu machen (Minotti et al., 1990; Adamopoulos et al., 1993; Stratton et al., 1994; Brunotte et al., 1995; Hambrecht et al., 1995). Dadurch könnten die Belastbarkeit, die Ventilation und das

Allgemeinbefinden ohne eine signifikante Veränderung der zentralen Hämodynamik verbessert werden (Sullivan et al., 1989; Coats et al., 1992). Physiotherapie könnte hierbei von großem Nutzen sein. Wie Piepoli et al. (1996) feststellten, reduzieren regelmäßige Bewegungsübungen den Ergoreflexbeitrag zum belastungsinduzierten Anstieg der Ventilation. Mancini et al. (1995) berichteten darüberhinaus von einer verbesserten Belastbarkeit durch spezifisches Atemmuskeltraining. Auch Coats et al. (1992) wiesen einen Trainingseffekt bei Herzinsuffizienten in Form von reduzierter Erschöpfung und reduzierter Dyspnoe nach. Da der übersteigerten Ergoreflexaktivierung wohl Veränderungen in der Muskulatur zugrunde liegen, könnte der positive Effekt dieses Muskeltrainings durch eine Reduktion der Ergoreflexaktivität vermittelt sein.

Zudem wären noch intraindividuelle Vergleiche sinnvoll, indem die herzinsuffizienten Patienten zunächst in dekompensiertem Zustand einer Ergoreflexmessung unterzogen würden und dann in einem festgesetzten zeitlichen Abstand die Messung in rekompensiertem Zustand wiederholt werden würde. Dies wäre Gegenstand einer weiterführenden Untersuchung.

Weitere Studien sind nötig um die Pathophysiologie der Symptomentstehung bei chronischer Herzinsuffizienz noch besser nachvollziehen zu können. Aus diesem Wissen könnten dann Therapiemöglichkeiten erschlossen werden, welche durch eine Verminderung der Aktivierung der Ergorezeptoren die Symptome der Herzinsuffizienz abschwächen und somit die Lebensqualität der herzinsuffizienten Patienten verbessern.

7. Literaturverzeichnis

1. Abboud, F.M.; Heistad, D.D.; Mark, A.L.; Schmid, P.G.: Reflex control of the peripheral circulation. *Progress in Cardiovasc Dis* 18: 371-403 (1976).
2. Adamopoulos, S.; Coats, A.J.S.; Brunotte, F.; Arnolda, L.; Meyer, T.; Thompson, C.H.; Dunn, J.F.; Stratton, J.; Kemp, G.J.; Radda, G.K.: Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 21: 1101-1106 (1993).
3. Alam, M.; Smirk, F.H.: Observation in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. *J Physiol* 89: 372-383 (1937).
4. Alam, M.; Smirk, F.H.: Unilateral loss of a blood pressure raising, pulse accelerating, reflex from voluntary muscle due to a lesion of the spinal cord. *Clinical Science* 3: 247-252 (1938).
5. Anker, S.D.; Volterrani, M.; Swan, J.; Chua, T.P.; Poole-Wilson, P.A.; Coats, A.J.S.: Hormonal changes in cardiac cachexia. *Circulation* 92: I-206-I-207 (1995).
6. Asmussen, E., Nielsen, M.: Experiments on nervous factors controlling respiration and circulation during exercise employing blocking of the blood flow. *Acta Physiol Scand* 60: 103-111 (1964).
7. Augustyniak, R.A.; Ansorge, E.J.; O'Leary, D.S.: Muscle metaboreflex control of cardiac output and peripheral vasoconstriction exhibit different latencies. *Am J Physiol* 278: H530-H537 (2000).
8. Belardinelli, R.; Georgiou, D.; Cianci, G.; Purcaro, A.: Randomised, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 99: 1173-1182 (1999).

9. Bhatia, R.S.; Tu, J.V.; Lee, D.S.; Austin, P.C.; Fang, J.; Haouzi, A.; Gong, Y.; Liu, P.P.: Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 355: 260-269 (2006).
10. Blech, J.J.F.; Budges, A.B.; Scott, N.; Chopra, M.: Oxygen free radicals and congestive heart failure. *Br Heart J* 65: 245-248 (1991).
11. Böhm, M.; Pieske, B.; Schnabel, P.; Schwinger, R.H.G.; Kemkes, B.; Klövekorn, W.-P.; Erdmann, E.: Reduced effects of dopexamine on force of contraction in the failing human heart despite preserved β_2 -adrenoceptor subpopulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 14: 549-559 (1989a).
12. Böhm, M.: Klinische Pathophysiologie. Hrsg.: Siegenthaler, W.; Blum, H.E.; 9. Auflage; Thieme; 587-609 (2006).
13. Böhm, M.; Beuckelmann, D.; Brown, L.; Feiler, G.; Lorenz, B.; Näbauer, M.; Kemkes, B.; Erdmann, E.: Reduction of beta-adrenoceptor density and evaluation of positive inotropic responses in isolated, diseased human myocardium. *Eur Heart J* 9: 844-852 (1988).
14. Böhm, M.; Pieske, B.; Ungerer, M.; Erdmann, E.: Characterization of A_1 adenosine receptors in atrial and ventricular myocardium from diseased human hearts. *Circ Res* 65: 1201-1211 (1989b).
15. Bouvy, M.L.; Heerdink, E.R.; Leufkens, H.G.; Hoes, A.W.: Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 89: 605-609 (2003).
16. Bristow, M.R.; Anderson, F.L.; Port, J.D.; Skerl, L.; Hershberger, R.E.; Larrabee, P.; O'Connell, J.B.; Renlund, D.G.; Volkamn, K.; Murray, J.; Feldman, A.M.: Differences in β -adrenergic neuroeffector mechanisms in ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 84: 1024-1039 (1991).
17. Bristow, M.R.; Ginsburg, R.; Umans, V.; Fowler, M.B.; Minobe, W.; Rasmussen, R.; Zera, P.; Menlove, R.; Shah, P.; Jamieson, S.; Stinson, E.B.: β_1 - and β_2 -

- adrenergic receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective β_1 -receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 59: 297-309 (1986).
18. Brodde, O.-E.: β_1 - and β_2 -adrenoceptors in the human heart properties, function, and alterations in chronic heart failure. *Pharmacol Rev* 43: 203-242 (1991).
 19. Brodde, O.-E.; Zerkowski, H.-R.; Doetsch, N.; Motomura, S.; Khamssi, S.; Michel, M.C.: Myocardial beta-adrenoceptor changes in heart failure: concomitant reduction in β_1 - and β_2 -adrenoceptor function related to the degree of heart failure in patients with mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 14: 323-331 (1989).
 20. Brunotte, F.; Thompson, C.H.; Adamopoulos, S.; Coats, A.J.S.; Unitt, J.; Lindsay, D.; Kaklamanis, L.; Rada, G.K.; Rajagopalan, B.: Rat skeletal muscle metabolism in experimental heart failure: Effects of physical training. *Acta Physiol Scand* 154: 439-447 (1995).
 21. Buller, N.P.; Jones, D.; Poole-Wilson, P.A.: Direct measurement of skeletal muscle fatigue in patients with chronic heart failure. *Br Heart J* 65: 20-24 (1991).
 22. Buller, N.P.; Poole-Wilson, P.A.: Mechanism of the increased ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure. *Br Heart J* 63: 281-283 (1990).
 23. Chidsey, C. A.; Braunwald, E.; Morrow, A. G.: Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Med* 39: 442-451 (1965).
 24. Chua, T.P.; Amadi, A.; Clark, A.L.; Harrington, D.; Coats, A.J.S.: Increased chemosensitivity to hypoxia at rest and during exercise in chronic heart failure. *Br Heart J* 73 [Suppl. 3]: 26 (1995).
 25. Chua, T.P.; Ponikowski, P.; Harrington, D.; Anker, S.D.; Webb-Peploe, K.; Clark, A.L.; Poole-Wilson, P.A.; Coats, A.J.S.: Clinical correlates and prognostic signi-

- ficance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 29: 1585-1590 (1997).
26. CIBIS-II Investigators: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353: 9-13 (1999).
 27. Clark, A.L.: Origin of symptoms in chronic heart failure. *Heart* 92: 12-16 (2006).
 28. Clark, A.L.; Coats, A.J.S.: Mechanisms of exercise intolerance in cardiac failure; abnormalities of skeletal muscle and pulmonary function. *Curr Opin Cardiol* 9: 305-314 (1994).
 29. Clark, A.L.; Coats, A.J.S.: The mechanisms underlying the increased ventilatory response to exercise in chronic stable heart failure. *Eur Heart J* 13: 1698-1708 (1992).
 30. Clark, A.L.; Piepoli, M.; Coats, A.J.S.: Skeletal muscle and the control of ventilation on exercise: evidence for metabolic receptors. *Eur J Clin Invest* 25: 299-305 (1995).
 31. Clark, A.L.; Poole-Wilson, P.A.; Coats, A.J.S.: Relation between ventilation and carbon dioxide production in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 20: 1326-1332 (1992).
 32. Cleland, J.G.; Swedberg, K.; Follath, F.; Komajda, M.; Cohen-Solal, A.; Aguilar, J.C.; Dietz, R.; Gavazzi, A.; Hobbs, R.; Korewicki, J.; Madeira, H.C.; Moiseyev, V.S.; Preda, I.; van Gilst, W.H.; Widimsky, J.; Freemantle, N.; Eastaugh, J.; Mason, J.: The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 24: 442–463 (2003).
 33. Coats, A.J.S.: The "muscle hypothesis" of chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 28: 2255-2262 (1996).

34. Coats, A.J.S.; Adamopoulos, S.; Radaelli, A.; McCance, A.; Meyer, T.E.; Bernardi, L.; Solda, P.L.; Davey, P.; Ormerod, O.; Forfar, C.: Controlled trial of physical training in chronic heart failure. *Circulation* 85: 2119-2131 (1992).
35. Coats, A.J.S.; Clark, A.L.; Piepoli, M.F.; Volterrani, M.; Poole-Wilson, P.A.: Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J* 72: 36-39 (1994).
36. Cohen-Solal, A.; Zannad, F.; Kayanakis, J.-G.; Gueret, P.; Aupetit, J.F.; Kolsky, H.: Multicentre study of the determination of peak oxygen uptake and ventilatory threshold during bicycle exercise in chronic heart failure. *Eur Heart J* 12: 1055-1063 (1991).
37. Cohn, J. N.; Levine, T. B.; Olivari, M. T.; Garberg, V.; Lura, D.; Francis, G. S.; Simon, A. B.; Rector, T.: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 311: 819-823 (1984).
38. Cohn, J.N.: Abnormalities of peripheral nervous system control in congestive heart failure. *Circulation* 82 (Suppl 1): 159-167 (1990).
39. Cohn, J.N.; Ferrari, R.; Sharpe, N.: Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 35: 569-582 (2000).
40. Coote, J.H.; Hilton, S.M.; Perez-Gonzales, J.F.: The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. *J Physiol* 215: 789-804 (1971).
41. Cowie, M.R.; Wood, D.A.; Coats, A.J.S.; Thompson, S.G.; Suresh, V.; Poole-Wilson, P.A.; Sutton, G.C.: Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 83: 505-510 (2000).

42. Cowley, A.J.; Fullwood, L.; Stainer, K.; Hampton, J.R.: Exercise tolerance in patients with heart failure - how should it be measured? *Eur Heart J* 12: 50-54 (1990).
43. Crisafulli, A.; Scott, A.C.; Wensel, R.; Davos, C.H.; Francis, D.P.; Pagliaro, P.; Coats, A.J.S.; Concu, A.; Piepoli, M.F.: Muscle metaboreflex-induced increases in stroke volume. *Med Sci Sports Exerc* 35: 221-228 (2003).
44. Davies, S.W.; Emery, T.M.; Watling, M.I.L.; Wannamethee, G.; Lipkin, D.P.: A critical threshold of exercise capacity in the ventilatory response to exercise in heart failure. *Br Heart J* 65: 179-183 (1991).
45. De Meersman, R.E.; Zion, A.S.; Weir, J.P.; Lieberman, J.S.; Downey, J.A.: Mechanoreceptors and autonomic responses to movement in humans. *Clinical Autonomic Research* 8: 201-205 (1998).
46. Dejours, P.: The regulation of breathing during muscular exercise in man. A neurohormonal theory. In: Cunningham DJC, Lloyd BB eds. *The Regulation of Human Respiration*. Oxford: Blackwell (1963).
47. Di, L.A.; Secoli, G.; Perkan, A.; Gregori, D.; Lardieri, G.; Pinamonti, B.; Sinagra, G.; Zecchin, M.; Camerini, F.: Changing mortality in dilated cardiomyopathy. The Heart Muscle Disease Study Group. *Br Heart J* 72: 46-51 (1994).
48. Dickstein, K.; Cohen-Solal, A.; Filippatos, G.; McMurray, J.J.V.; Ponikowski, P.; Poole-Wilson, P.A.; Strömberg, A.; van Veldhuisen, D.J.; Atar, D.; Hoes, A. W.; Keren, A.; Mebazaa, A.; Nieminen, M.; Priori, S.G.; Swedberg, K.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 29: 2388-2442 (2008).
49. Drexler, H.; Riede, U.; Munzel, T.; König, H.; Funke, E.; Just, H.: Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 85: 1751-1759 (1992).

50. Eldridge, F.L.; Millhorn, D.E.; Kiley, J.P.; Waldrop, T.G.: Stimulation by central command of locomotion, respiration and circulation during exercise. *Respiratory Physiology* 59: 313-317 (1985).
51. Erdmann, E.; Lechat, P.; Verkenne, P.; Wiemann, H.: Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 3: 469-479 (2001).
52. Fink, L.I.; Wilson, J.R.; Ferraro, N.: Exercise ventilation and pulmonary artery wedge pressure in chronic stable congestive heart failure. *Am J Cardiol* 57: 249-253 (1986).
53. Fink, W.; Haidinger, G.: Die Häufigkeit von Gesundheitsstörungen in 10 Jahren Allgemeinpraxis. *Z. Allg. Med.* 83 (200) 102–108. Zitiert nach Womit sich Hausärzte hauptsächlich beschäftigen, *MMW-Fortschr. Med.* Nr. 16 (149. Jg.) (2007).
54. Fischer, M.; Baessler, A.; Holmer, S.R.; Muscholl, M.; Bröckel, U.; Luchner, A.; Hense, H.W.; Döring, A.; Riegger, G.; Schunkert, H.: Epidemiologie der linksventrikulären systolischen Dysfunktion in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands. Ergebnisse echokardiographischer Untersuchungen einer großen Bevölkerungsstichprobe. *Z Kardiologie* 92: 294-302 (2003).
55. Franciosa, J.A.; Cohn, J.N.: Effect of isosorbide dinitrate on responses to sub-maximal and maximal exercise in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 43: 1009-1014 (1979).
56. Francis, G.S.; Goldsmith, S.R.; Ziesch, S.; Nakajima, H.; Cohn, J.N.: Relative attenuation of sympathetic drive during exercise in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 5: 832-839 (1985).
57. Francis, G.S.; Goldsmith, S.R.; Ziesche, S.M.; Cohn, J.N.: Response of plasma norepinephrine and epinephrine to dynamic exercise in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 49: 1152-1159 (1982).

58. Francis, N.; Cohen-Solal, A.; Logeart, D.: Peripheral muscle ergoreceptors and ventilatory response during exercise recovery in heart failure. *Am J Physiol* 276: H913-H917 (1999).
59. Gallagher, K.M.; Fadel, P.J.; Smith, S.A.; Norton, K.H.; Querry, R.G.; Olivencia-Yurvati, A.; Raven, P.B.: Increases in intramuscular pressure raise arterial blood pressure during dynamic exercise. *J Appl Physiol* 91: 2351-2358 (2001).
60. Gandhi, S.K.; Powers, J.C.; Nomeir, A.M.; Fowle, K.; Kitzman, D.W.; Rankin, K.M.; Little, W.C.: The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 344: 17-22 (2001).
61. Goodwin, G.E.; McCloskey, D.I.; Mitchell, J.H.: Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J Physiol* 226: 173-190 (1972).
62. Grieve, D.A.; Clark, A.L.; McCann, G.P.; Hillis, W.S.: The ergoreflex in patients with chronic stable heart failure. *International Journal of Cardiology* 68: 157-164 (1999).
63. Guimarães, G.V.; Vaz da Silva, M.S.; Moraes d'Avila, V.; Moreira Ayub Ferreira, S.; Pereira Silva, C.; Alcides Bocchi, E.: Peak VO_2 and VE/VCO_2 Slope in Betablockers Era in Patients with Heart Failure: a Brazilian Experience. *Arq Bras Cardiol* 91 (1): 39-45 (2008).
64. Hambrecht, R.; Niebauer, J.; Fiehn, E.; Kalberer, B.; Offner, B.; Hauer, K.; Riede, U.; Schlierf, G.; Kubler, W.; Schuler, G.: Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 25: 1239-1249 (1995).
65. Hasking, G.J.; Esler, M.D.; Jennings, G.L.; Burton, D.; Johns, J.A.; Korner, P.I.: Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evi-

- dence of increased overall and cardiorenal sympathetic nerve activity. *Circulation* 73: 615-621 (1986).
66. Hausdorfer, W.P.; Caron, M.G.; Lefkowitz, R.J.: Turning off the signal desensitization of β -adrenergic receptor function. *FASEB J* 4: 2881-2889 (1990).
 67. Hjalmarson, A.; Goldstein, S.; Fagerberg, B.; Wedel, H.; Waagstein, F.; Kjeksus, J.; Wikstrand, J.; El Allaf, D.; Vitovec, J.; Aldershvile, J.; Halinen, M.; Dietz, R.; Neuhaus, K.L.; Janosi, A.; Thorgeirsson, G.; Dunselman, P.H.; Gullestad, L.; Kuch, J.; Herlitz, J.; Rickenbacher, P.; Ball, S.; Gottlieb, S.; Deedwania, P.: Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 283: 1295-1302 (2000).
 68. Ho, K.K.; Anderson, K.M.; Kannel, W.B.; Grossman, W.; Levy, D.: Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 88: 107-115 (1993).
 69. Hogg, K.; Swedberg, K.; McMurray, J.: Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 43: 317-327 (2004).
 70. Hollander, A.P.; Bouman, L.N.: Cardiac acceleration in man elicited by a muscle-heart reflex. *J Appl Physiol* 38: 272-278 (1975).
 71. Hoppe, U.C.; Böhm, M.; Dietz, R.; Hanrath, P.; Kroemer, H.K.; Osterspey, A.; Schmaltz, A.A.; Erdmann, E.: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 94: 488-509 (2005).
 72. Hunt, H.A.; Baker, D.W.; Chin, M.H.; Cinquegrani, M.P.; Feldmanmd, A.M.; Francis, G.S.; Ganiats, T.G.; Goldstein, S.; Gregoratos, G.; Jessup, M.L.; Noble, R.J.; Packer, M.; Silver, M.A.; Stevenson, L.W.; Gibbons, R.J.; Antman, E.M.; Alpert, J.S.; Faxon, D.P.; Fuster, V.; Jacobs, A.K.; Hiratzka, L.F.; Russell, R.O.; Smith,

- S.C., Jr: ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* 104: 2996–3007 (2001).
73. Issa, V.S.; Guimarães, G.V.; Rezende, M.V.C.; Cruz, F.D.; Ferreira, S.M.; Bacal, F.; Bocchi, E.A.: Effects of bisoprolol on cardiac function and exercise in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 88: 340-345 (2007).
 74. Iwamoto, G.A.; Waldrop, T.G.; Kaufman, M.P.; Botterman, B.R.; Rybicki, K.J.; Mitchell, J.H.: Pressor reflex evoked by muscular contraction: contributions by neuraxis levels. *J Appl Physiol* 59: 459-467 (1985).
 75. Jondeau, G.; Katz, S.D.; Zohman, L.; Goldberger, M.; McCarthy, M.; Bourdarias, J.P.; LeJemtel, T.H.: Active skeletal muscle mass and cardiopulmonary reserve: failure to attain peak aerobic capacity during maximal bicycle exercise in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 86: 1351-1356 (1992).
 76. Kannel, W.B.; Ho, K.; Thom, T.: Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J* 72: 3-9 (1994).
 77. Kao, F.F.: An experimental study of the pathways involved in exercise hypernea employing cross-circulation techniques. In: Cunningham, D.C., Lloyd, B.B., eds. *The Regulation of Human Respiration*. Oxford, UK: Blackwell: 461-502 (1963).
 78. Krogh, A.; Lindhard, J.: The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *J Physiol* 47: 112-136 (1913).
 79. Krum, H.; Roecker, E.B.; Mohacsi, P.; Rouleau, J.L.; Tendera, M.; Coats, A.J.; Katus, H.A.; Fowler, M.B.; Packer, M.: Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *Jama* 289: 712-718 (2003).
 80. Kurowski, V.; Krautzig, S.: *Basislehrbuch Innere Medizin*; Hrsg.: Renz-Polster, H.; Krautzig, S.; Braun, J.; 3. Auflage; Urban&Fischer; S. 87 ff (2004).

81. Lechat, P.; Packer, M.; Chalon, S.; Cucherat, M.; Arab, T.; Boissel, J.P.: Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 98: 1184-1191 (1998).
82. Lefkowitz, R.J.; Caron, M.G.; Stiles, G.L.: Mechanisms of membrane-receptor-regulation. *N Engl J Med* 310: 1570-1579 (1984).
83. Levine, T.B.; Francis, G.S.; Goldsmith, S.R.; Simon, A.; Cohn, J.N.: Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relationship to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 49: 1659-1666 (1982).
84. Lipkin, D.P.; Perrins, J.; Poole-Wilson, P.A.: Respiratory gas exchange in the assessment of patients with impaired ventricular function. *Br Heart J* 54: 321-328 (1985).
85. MacClain, D.I.; Hardy, C.; Enders, B.; Smith, N.; Sinoway, L.: Limb congestion and sympathoexcitation during exercise. *J Clin Invest* 92: 2353-2359 (1993).
86. Mancini, D.M.; Coyle, E.; Coggan, A.; Beltz, J.; Ferraro, N.; Montain, S.; Wilson, J.R.: Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to ³¹P NMR skeletal muscle abnormalities in patients with chronic heart failure. *Circulation* 80: 1338-1346 (1989).
87. Mancini, D.M.; Ferraro, N.; Nazzaro, D.; Chance, B.; Wilson, J.R.: Respiratory muscle deoxygenation during exercise in patients with heart failure demonstrated with near-infrared spectroscopy. *J Am Coll Cardiol* 18: 492-498 (1991).
88. Mancini, D.M.; Henson, D.; La Manca, J.; Donchez, L.; Levine, S.: Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 91: 320-329 (1995).

89. Mancini, D.M.; Henson, D.; LaManca, J.; Levine, S.: Evidence of reduced respiratory muscle endurance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 24: 972-998 (1994).
90. Mancini, D.M.; Walter, G.; Reichek, N.; Lenkinski, R.; McCully, K.K.; Mullen, J.L.; Wilson, J.R.: Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 85: 1364-1373 (1992).
91. Mann, D.L.; Kent, R.I.; Parsons, B.; Cooper, G.: Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 85: 790-804 (1992).
92. Mark, A.L.; Victor, R.G.; Nerhed, C.; Wallin, B.G.: Microneurographic studies of the mechanisms of the sympathetic nerve response to static exercise in humans. *Circulation Research* 57: 461-469 (1985).
93. Marzo, K.P.; Wilson, J.R.; Mancini, D.M.: Effects of cardiac transplantation on ventilatory response to exercise. *Am J Cardiol* 69: 547-553 (1992).
94. Maskin, C.S.; Forman, R.; Sonnenblick, E.H.; Frishman, W.H.; LeJemtel, T.H.: Failure of dobutamine to increase exercise capacity despite hemodynamic improvement in severe chronic heart failure. *Am J Cardiol* 51: 177-182 (1983).
95. Massie, B.M.; Conway, M.; Rajagopalan, B.; Yonge, R.; Frostick, S.; Ledingham, J.; Sleight, P.; Radda, G.: Skeletal muscle metabolism during exercise under ischaemic conditions in congestive heart failure: evidence for abnormalities unrelated to blood flow. *Circulation* 78: 320-326 (1988).
96. Massie, B.M.; Conway, M.; Yonge, R.; Frostick, S.; Ledingham, J.; Sleight, P.; Radda, G.; Rajagopalan, B.: Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: relation to clinical severity and blood flow. *Circulation* 76: 1009-1019 (1987).

97. Massie, B.M.; Kramer, B.; Haughom, F.: Acute- and long-term effects of vasodilator therapy on resting and exercise hemodynamics and exercise tolerance. *Circulation* 64: 1218-1226 (1981).
98. Massie, B.M.; Shah, N.B.: The heart failure epidemic: magnitude of the problem and potential mitigating approaches. *Current Opinion Cardiol* 11: 221-226 (1996).
99. McCloskey, D.I.; Mitchell, J.H.: Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *J Physiol* 224: 173-186 (1972).
100. McMurray, J.J.; Stewart, S.: Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. *Heart* 83: 596-602 (2000).
101. MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353: 2001-2007 (1999).
102. Minotti, J.R.; Christoph, I.; Oka, R.; Weiner, M.W.; Wells, L.; Massie, B.M.: Impaired skeletal muscle function in patients with congestive heart failure. Relationship to systemic exercise performance. *J Clin Invest* 88: 2077-2082 (1991).
103. Minotti, J.R.; Johnson, E.C.; Hudson, T.H.; Zuroske, G.; Murata, G.; Fukushima, E.; Cagle, T.G.; Chick, T.W.; Massie, B.M.; Icenogle, M.V.: Skeletal muscle response to exercise training in congestive heart failure. *J Clin Invest* 86: 751-758 (1990).
104. Minotti, J.R.; Pillay, P.; Chang, L.; Wells, L.; Massie, B.M.: Neurophysiological assessment of skeletal muscle fatigue in patients with congestive heart failure. *Circulation* 86: 903-908 (1992).
105. Mitchell, J.H.: Cardiovascular control during exercise: Central and reflex neural mechanisms. *Am J Cardiol* 55: 34D-41D (1985).
106. Mosterd, A.; Hoes, A.W.: Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 93: 1137-46 (2007).

107. Myers, J., Prakash, M., Froelicher, V., Do, D., Partington, S., Atwood, J.E.: Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 346: 793-801(2002).
108. Nagatomo, Y.; Yoshikawa, T.; Kohno, T.; Yoshizawa, A.; Anzai, T.; Meguro, T.; Satoh, T.; Ogawa, S.: Effects of beta-blocker therapy on high sensitivity c-reactive protein, oxidative stress, and cardiac function in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 13: 365-371 (2007).
109. Näveri, H.K.; Leinonen, H.; Kiilavuori, K.; Härkönen, M.: Skeletal muscle lactate accumulation and creatine phosphate depletion during heavy exercise in congestive heart failure. Cause of limited exercise capacity? *Eur Heart J* 18: 1937-1945 (1997).
110. Negrao, C.E.; Brandoa Rondon, M.U.P.; Tinucci, T.; Alves, M.F.N.; Roveda, F.; Braga, A.M.W.; Reis, S.F.; Nastari, L.; Barreto, A.C.P.; Krieger, E.M.; Middlekauf, H.R.: Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *Am J Physiol* 280: H1286-H1292 (2001).
111. Nishiyasu, T.; Nagashima, K.; Nadel, E.R.; Mack, G.W.: Human cardiovascular and humoral responses to moderate muscle activation during dynamic exercise. *J Appl Physiol* 88: 300-307 (2000).
112. Notarius, C.F.; Atchison, D.J.; Rongen, G.A.; Floras, J.S.: Effect of adenosine receptor blockade with caffeine on sympathetic response to handgrip exercise in heart failure. *Am J Physiol* 281: H1312-H1318 (2001).
113. Owan, T.E.; Hodge, D.O.; Herges, R.M.; Jacobsen, S.J.; Roger, V.L.; Redfield, M.M.: Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355: 251-259 (2006).
114. Packer, M.: Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure. *Circulation* 77: 721-730 (1988).

115. Packer, M.; Bristow, M.R.; Cohn, J.N.; Colucci, W.S.; Fowler, M.B.; Gilbert, E.M.; Shusterman, N.H.: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 334: 1349-1355 (1996).
116. Page, E.; Cohen-Solal, A.; Jondeau, G.; Douard, H.; Roul, G.; Kantelip, J.P.; Bussière, J.L.: Comparison of treadmill and bicycle exercise in patients with chronic heart failure. *Chest* 106: 1002-1006 (1994).
117. Piepoli, M.F.; Clark, A.L.; Coats, A.J.S.: Muscle metaboreceptors in haemodynamic, autonomic and ventilatory response to exercise in man. *Am J Physiol* 269: 1428-1436 (1995).
118. Piepoli, M.F.; Clark, A.L.; Volterrani, M.; Adamopoulos, S.; Sleight, P.; Coats, A.J.S.: Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. Effects of physical training. *Circulation* 93: 940-952 (1996).
119. Piepoli, M.F.; Ponikowski, P.; Clark, A.L.; Banasiak, W.; Capucci, A.; Coats, A.J.S.: A neural link to explain the "muscle hypothesis" of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J* 137: 1050-1056 (1999).
120. Ponikowski, P.; Francis, D.P.; Piepoli, M.F.; Davies, L.C.; Chua, T.P.; Davos, C.H.; Florea, V.; Banasiak, W.; Poole-Wilson, P.A.; Coats, A.J.; Anker, S.D.: Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 103(7): 967-972 (2001).
121. Pryor, S.L.; Lewis, S.F.; Haller, R.G.; Bertocci, L.A.; Victor, R.G.: Impairment of sympathetic activation during static exercise in patients with muscle phosphorylase deficiency (McArdle's disease). *J Clin Invest* 85: 1444-1449 (1990).

122. Rowell, L.B.; Sheriff, D.D.: Are muscle "chemoreflexes" functionally important? *New Physiol Sci* 3: 240-253 (1988).
123. Savin, W.M.; Haskell, W.L.; Schroeder, J.S.; Stinson, E.B.: Cardiorespiratory responses of cardiac transplant patients to graded, symptom-limited exercise. *Circulation* 62: 55-60 (1980).
124. Scott, A.C.; Francis, D.P.; Coats, A.J.S.; Piepoli, M.F.: Reproducibility of the measurement of the muscle ergoreflex activity in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 5: 453-461 (2003).
125. Scott, A.C.; Francis, D.P.; Davies, L.C.; Ponikowski, P.; Coats, A.J.S.; Piepoli, M.F.: Contribution of skeletal muscle "ergoreceptor" in the human leg to respiratory control in chronic heart failure. *J Physiol* 529: 863-870 (2000).
126. Scott, A.C.; Wensel, R.; Davos, C.H.; Georgiadou, P.; Kemp, M.; Hooper, J.; Coats, A.J.; Piepoli, M.F.: Skeletal muscle reflex in heart failure patients: role of hydrogen. *Circulation* 107(2): 300-306 (2003).
127. Scott, A.C.; Wensel, R.; Davos, C.H.; Kemp, M.; Kaczmarek, A.; Hooper, J.; Coats, A.J.S.; Piepoli, M.F.: Chemical mediators of the muscle ergoreflex in chronic heart failure, a putative role of prostaglandins in reflex ventilatory control. *Circulation* 106: 214-220 (2002).
128. Senni, M.; Redfield, M.M.: Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol* 38: 1277-1282 (2001).
129. Silva, C.P.; Bacal, F.; Pires, P.V.; Mangini, S.; Issa, V.S.; Moreira, S.F.; Chizzola, P.R.; Souza, G.E.; Guimarães, G.V.; Bocchi, E.A.: Heart failure treatment profile at the beta blockers era. *Arq Bras Cardiol* 88: 475-479 (2007).
130. Sinoway, L.; Prophet, S.; Gorman, I.; Mosher, T.J.; Shenberger, J.; Dolecki, M.; Briggs, R.; Zelis, R.: Muscle acidosis during static exercise is associated with calf vasoconstriction. *J Appl Physiol* 66: 429-436 (1989).

131. Sinoway, L.I.; Minotti J.R.; Davis, D.; Pennock, J.L.; Burg, J.E.; Musch, T.I.; Zelis, R.: Delayed reversal of impaired vasodilation in congestive heart failure after heart transplantation. *Am J Cardiol* 61: 1076-1079 (1988).
132. Statistisches Bundesamt: Todesursachen 2009; <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.psml>; Stand: 16.11.2010; 11:24 Uhr.
133. Steinfath, M.; Geertz, B.; Schmitz, W.; Scholz, H.; Haverich, A.; Breil, I.; Hanarth, P.; Reupcke, C.; Sigmund, M.; Lo, H.-B.: Distinct down-regulation of cardiac β_1 - and β_2 -adrenoceptors in different human heart disease. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 343: 217-220 (1991).
134. Sterns, D.A.; Ettinger, S.M.; Gray, K.S.; Whisler, S.K.; Mosher, T.J.; Smith, M.B.; Sinoway, L.I.: Skeletal muscle metaboreceptor exercise response are attenuated in heart failure. *Circulation* 84: 2034-2039 (1991).
135. Stewart, S.; McIntyre, K.; Hole, D.J.; Capewell, S.; McMurray, J.J.: More "malignant" than cancer? Five year survival following a first admission for heart failure. *Euro J Heart Fail* 3: 315-322 (2001).
136. Stratton, J.R.; Dunn, J.F.; Adamopoulos, S.; Kemp, G.J.; Coats, A.J.S.; Rajagopalan, B.: Training partially reverses skeletal muscle metabolic abnormalities during exercise in heart failure. *J Appl Physiol* 76: 1575-1582 (1994).
137. Sullivan, M.J.; Green, H.J.; Cobb, F.R.: Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 81: 518-527 (1990).
138. Sullivan, M.J.; Higginbotham, M.B.; Cobb, F.R.: Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves sub-maximal exercise performance. *Circulation* 79: 324-329 (1989).

139. Sullivan, M.J.; Higginbotham, M.B.; Cobb, F.R.: Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite haemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 77: 552-559 (1988).
140. Swan, J.W.; Walton, C.; Godsland, I.F.; Clark, A.L.; Coats, A.J.S.; Oliver, M.F.: Insulin resistance in chronic heart failure. *Eur Heart J* 15: 1528-1532 (1994).
141. Swedberg, K.; Viquerat, C.; Rouleau, J.-L.; Roizen, M.; Atherton, B.; Parmley, W.W.; Chatterjee, K.: Comparison of myocardial catecholamine balance in chronic heart failure and in angina pectoris without failure. *Am J Cardiol* 54: 783-789 (1984).
142. Tatli, E.; Kurum, T.: A controlled study of the effects of carvedilol on clinical events, left ventricular function and proinflammatory cytokines levels in patients with dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 21: 344-348 (2005).
143. Thomas, J.A.; Marks, B.H.: Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 41: 233-243 (1978).
144. Tibes, U.: Reflex inputs to the cardiovascular and respiratory centers from dynamically working canine muscles. *Circulation Research* 42: 332-341 (1977).
145. Victor, R.G.; Bertocci, L.A.; Pryor, S.L.; Nunnally, R.L.: Sympathetic nerve discharge is coupled to muscle cell pH during exercise in humans. *J Clin Invest* 82: 1301-1305 (1988).
146. Vissing, J.; MacLean, D.A.; Vissing, S.F.; Sander, M.; Saltin, B.; Haller, R.G.: The exercise metaboreflex is maintained in the absence of muscle acidosis: insight from muscle microdialysis in humans with McArdle's disease. *J Physiol* 537: 641-649 (2001).
147. Volterrani, M.; Clark, A.L.; Ludman, P.F.; Swan, J.W.; Adamopoulos, S.; Piepoli, M.; Coats, A.J.S.: Determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Eur Heart J* 15: 801-809 (1994).

148. Waagstein, F.; Bristow, M.R.; Swedberg, K.; Camerini, F.; Fowler, M.B.; Silver, M.A.; Gilbert, E.M.; Johnson, M.R.; Goss, F.G.; Hjalmarson, A.: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 342: 1441-1446 (1993).
149. Watson, A.M.D.; Hood, S.G.; May, C.N.: Mechanisms of sympathetic activation in heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 33: 1269-1274 (2006).
150. Weber, K.; Kinasewitz, G.; Janicki, J.; Fishman, A.: Oxygen utilisation and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* 65: 1213-1223 (1982).
151. Weil, J.: Rationelle Diagnostik und aktuelle Therapiekonzepte zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. *Med Klin* 103: 646-662 (2008).
152. Wensel, R.; Francis, D.; Georgiadou, P.; Scott, A.; Genth-Zotz, S.; Anker, S.D.; Coats, A.J.S.; Piepoli, M.F.: Exercise hyperventilation in chronic heart failure is not caused by systemic lactic acidosis. *Eur J Heart Fail* 7 (7): 1105-1111 (2005).
153. WHO (1995) Physician Guidelines (for GPs) designed to be translated and distributed worldwide to primary care physicians
154. Wilson, J.R.; Martin, J.L.; Ferraro, N.: Impaired skeletal muscle nutritive flow during exercise in patients with congestive heart failure - role of cardiac pump dysfunction as determined by the effect of dobutamine. *Am J Cardiol* 53: 1308-1315 (1984).
155. Wison, J.R.; Mancini, D.M.; Simson, M.: Detection of skeletal muscle fatigue in patients with heart failure using electromyography. *Am J Cardiol* 70: 488-493 (1992).
156. Witte, K.K.; Thackray, S.; Nikitin, N.P.; Cleland, J.G.; Clark, A.L.: The effects of long-term beta-blockade on the ventilatory responses to exercise in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 7: 612-617 (2005).

157. Witte, K.K.; Thackray, S.D.R.; Nikitin, N.P.; Cleland, J.G.; Clark, A.L.: The effects of α and β blockade on ventilatory responses to exercise in chronic heart failure. *Heart* 89: 1169-1173 (2003).
158. Zuntz, N.; Geppert, J.: Über die Natur der normalen Atemreize und Ort ihrer Wirkung. *Arch Ges Physiol* 38: 337-338 (1886).

Lebenslauf

- Claudia Theresia Mauch (geb. Griesbeck)
- geboren am 24.05.1983 in Regensburg
Vater: Michael Griesbeck, Landwirt
Mutter: Brigitte Griesbeck, Landwirtin
- Schulbildung:
1989/09 – 1993/07: Grundschule Altenthann
1993/09 – 2002/06: St.-Marien-Gymnasium, Regensburg
- Hochschulbildung:
2002/10 – 2009/05: Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
2009/05: Staatsexamen
- Beruflicher Werdegang:
Seit 01.09.2009: Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Regensburg

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Roland Wensel für die freundliche Überlassung des Themas und seine couragierte Betreuung, die sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Zudem danke ich sehr herzlich Herrn Dr. Clemens Jilek, der mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist.

Von ganzem Herzen möchte ich außerdem meinem Ehemann Thommy, meinen Eltern Michael und Brigitte Griesbeck, meiner Oma Kreszenz Griesbeck, meinem Bruder Michael Griesbeck, meiner Schwester Marion Griesbeck und ganz besonders auch meiner Schwester Bettina Zilch mit Ehemann Josef Zilch und den Töchtern Carolina und Antonia für ihre großartige moralische Unterstützung und Geduld danken.